DIE KONSTITUTION DES NICOTONS

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Karl Sieker

aus Berlin

1974

DIE KONSTITUTION DES NICOTONS

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Karl Sieker

aus Berlin

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Möhrle
2. Berichterstatter: Prof. Dr. K. Rehse

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 12. 74

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0031

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Hans Möhrle

am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin angefertigt. Für seine stets großzügige Unterstützung und Förderung meiner Arbeit danke ich herzlich.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
I. ISOMERE 1-METHYL-PYRIDONE AUS NICOTIN	3
1. Hexacyanoferrat(III)-Oxidation von 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridiniumjodid	3
2. Synthese von 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) und 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6)	9
3. Oxidativer Abbau von 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) und 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6)	14
4. Chromsäureoxidation von (-)1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) und (-)1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6)	16
II. ISOMERE 1-PHENYLAETHYL-PYRIDONE AUS NICOTIN	18
1. Hexacyanoferrat(III)-Oxidation von 1-[2-Phenyläthyl]-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridiniumbromid-hydrobromid	18
2. Synthese von 1-[2-Phenyläthyl]-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) und 1-[2-Phenyläthyl]-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6)	23

Seite

III. ISOMERE 1-METHYL-PYRIDONE AUS COTININ 25

1. Hexacyanoferrat(III)-Oxidation von 1-Methyl-3-[1-methyl-5-oxo-pyrrolidyl-(2)]-pyridiniumjodid 25

2. Chromsäureoxidation von (-)1-Methyl-3-[1-methyl-5-oxo-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) und (+)1-Methyl-3-[1-methyl-5-oxo-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) 29

3. Reduktion von (-)Cotinin zu (-)Nicotin 32

IV. ISOMERE 1-METHYL-PYRIDONE AUS ANABASIN 33

1. Hexacyanoferrat(III)-Oxidation von 1-Methyl-3-[1-acetyl-piperidyl-(2)]-pyridiniumjodid 33

2. Chromsäureoxidation von 1-Methyl-3-[piperidyl-(2)]-pyridon-(2) und 1-Methyl-3-[piperidyl-(2)]-pyridon-(6) 37

V. ANALYTIK DER REAKTIONSPRODUKTE AUS DER HEXACYANOFERRAT(III)-OXIDATION QUARTÄRER PYRIDINIUMSALZE DES NICOTINS, COTININS UND ANABASINS 39

VI. ZUORDNUNG DER REAKTIONSPRODUKTE AUS DER HEXACYANOFERRAT(III)-OXIDATION QUARTÄRER PYRIDINIUMSALZE DES NICOTINS, COTININS UND ANABASINS 45

VII. ANALYTIK DER REAKTIONSPRODUKTE AUS DER CHROMSÄUREOXIDATION DER ISOMEREN 3-SUBSTITUIERTEN 1-METHYL-PYRIDONE 54

Seite

ERGEBNIS DER HEXACYANOFERRAT(III)-OXIDATION 56

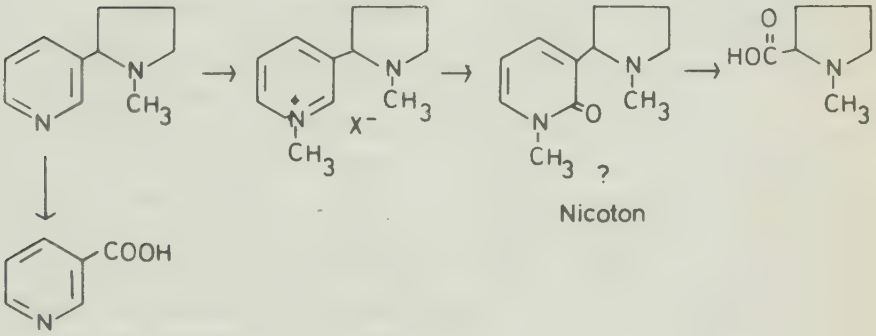
ZUSAMMENFASSUNG 60

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE 62

LITERATURVERZEICHNIS 105

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Im Zuge der Konstitutionsklärung des Nicotins wird bei einer Oxidation des unveränderten Alkaloids stets Nicotinsäure [1] erhalten. Ein Derivat des Pyrrolidinanteils dagegen wird erst gewonnen, wenn die Pyridin-Partialstruktur quaternisiert, dann mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung zum sog. "Nicoton" dehydriert und schließlich zur Hygrinsäure [2] oxidiert wird.



Der leichtere oxidative Angriff am Pyridinteil im "Nicoton" wurde auf die 2-Stellung der Carbonylgruppe zurückgeführt, die durch Abbau zur 2-Chlornicotinsäure bewiesen wurde [3]. Neuere Arbeiten von Möhrle und Weber [4] zeigten an einfachen Modellverbindungen, daß bei Hexacyanoferrat(III)-

---

1) C. Huber, Liebigs Ann. Chem. 141, 271 (1867)
2) P. Karrer u. R. Widmer, Helv. chim. Acta 8, 364 (1925)
3) P. Karrer u. T. Takahashi, Helv. chim. Acta 9, 458 (1926)
4) H. Weber, Dissertation Tübingen 1969

Oxidationen von in 3-Stellung substituierten quartären Pyridiniumverbindungen in der Regel beide stellungsisomere 2- und 6-Pyridone entstehen. Die unterschiedliche Ausbeute an Isomeren war dabei aufgrund des wechselnden elektromeren und induktiven Effekts des Substituenten in 3-Stellung zu erklären. Lediglich Nitro- und Carboxylsubstituierte Derivate lieferten ausschließlich das 6-Pyridon.

Ziel der Arbeit war daher:

1) Die Konstitution des "Nicotons" zu untersuchen und festzustellen, ob tatsächlich ausschließlich das 2-Pyridon oder ein Gemisch der Stellungsisomeren vorliegt.

2) Bei ausschließlichem Vorkommen des 2-Pyridons im "Nicoton" können elektromere Einflüsse allein nicht für den Reaktionsverlauf verantwortlich sein. Deshalb müssen in diesem Fall Modellversuche mit 3-substituierten Pyridiniumverbindungen durchgeführt werden, die cyclische Substituenten mit unterschiedlicher Raumerfüllung bei gleichzeitiger Anwesenheit polarer Funktionen tragen.

3) Besteht das "Nicoton" dagegen aus einem Gemisch der stellungsisomeren Pyridone, so sollen Trennverfahren zur Isolierung entwickelt und die Pyridone charakterisiert werden. Gleichzeitig sind die Zuordnungen durch gezielte Synthesen der Verbindungen sicherzustellen.

4) Die Hexacyanoferrat(III)-Oxidation der quaternisierten Nicotin-Nebenalkaloide Cotinin[5] und Anabasin[6] ist zu untersuchen, um die Widersprüche bei den Literaturangaben über die entstandenen Produkte aufzuklären.

---

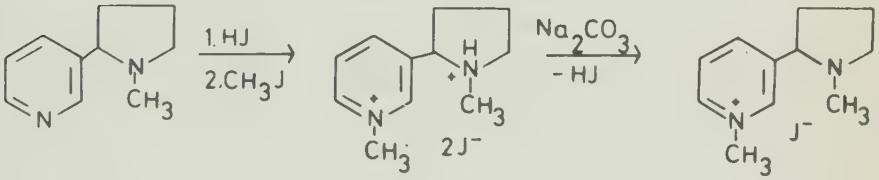
5) W.G. Frankenberg und A.A. Vaitekunas, J. Amer. chem. Soc. 79, 149 (1957)

6) G. Menschikoff, A. Grigorowitsch und A. Orechoff Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 1398 (1934)

I. ISOMERE 1-METHYL-PYRIDONE AUS NICOTIN

1. Hexacyanoferrat(III)-Oxidation von[1-Methyl-3-(1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridiniumjodid

Die Darstellung des monoquartären Nicotins (3) kann nach Pictet und Genequand [7] erfolgen; dabei wird Nicotindihydrojodid hergestellt, isoliert, dann mit einer äquivalenten Menge Nicotin zum Nicotinmonojodid umgesetzt und schließlich mit Methyljodid zu 2 quaternisiert. Nach unseren Erfahrungen kann 2 einfacher gewonnen werden, indem man den Pyrrolidinstickstoff des Nicotins (1) zunächst mit der äquimolaren Menge Jodwasserstoff schützt und anschließend in derselben Lösung mit Überschüssigem Methyljodid umsetzt. 3 ließ sich aus mit Natriumcarbonat gesättigter wäßriger Lösung von 2 mit Chloroform ausschütteln.



1 **2** **3**

3 wurde mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung oxidiert [8].

Karrer und Takahashi [3] berichteten von einem einheitlichen Reaktionsprodukt, dem sie nach entsprechenden Abbaureaktionen die Konstitution eines 2-Pyridons 4 zusprachen, während Tatsuno [9] aufgrund von Dipolmessungen dem Um-

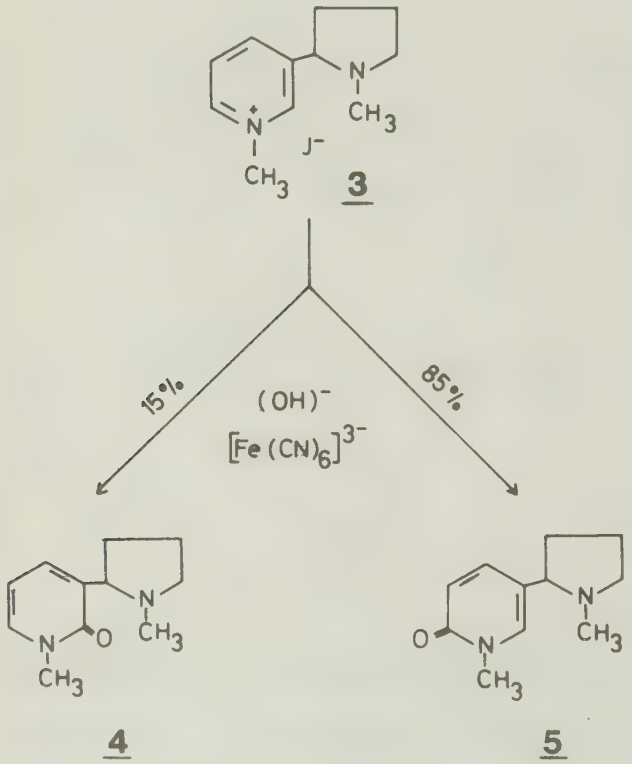
---

7) A. Pictet u. P. Genequand, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 2122 (1897)

8) W. Schneider u. B. Müller, Chem. Ber. 93, 1579 (1960)

9) T. Tatsuno, Nippon Daigaku Yakugaku Kenkyu Hôkoku 1, 70 (1957)

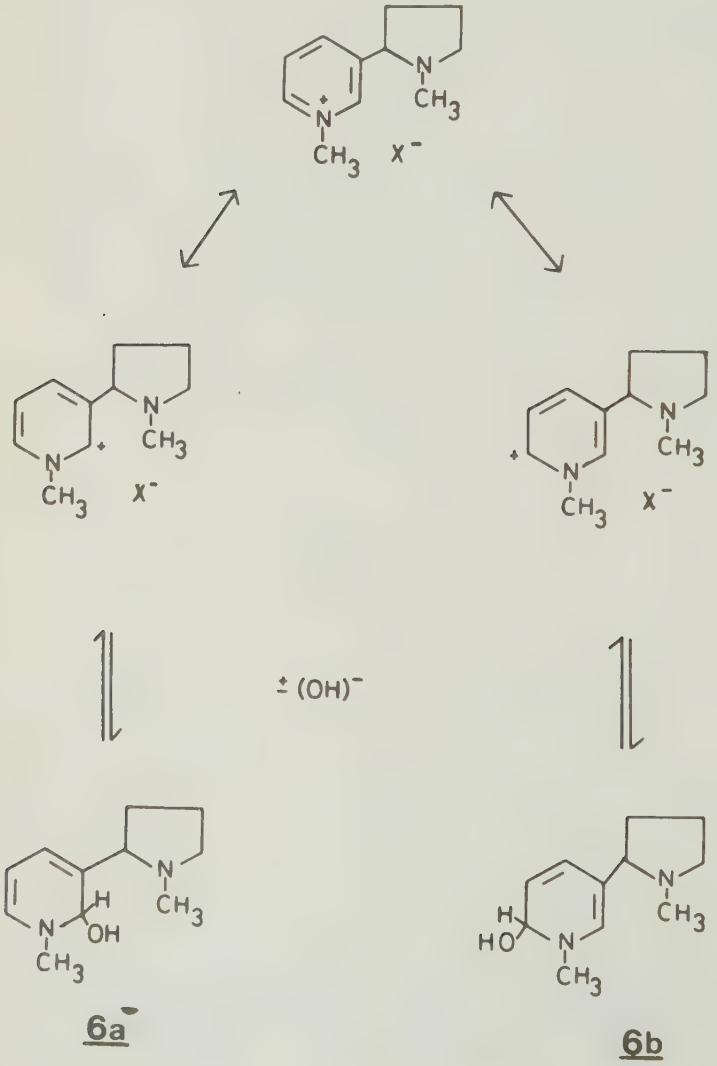
setzungsprodukt die Struktur eines 6-Pyridons 5 zuschrieb.
Tatsächlich isoliert man aber ein Pyridongemisch 4 und 5, das dünnschicht- und gaschromatographisch analysiert und präparativ über die Perchlorate in die Bestandteile abgetrennt wurde. Außerdem mußte noch Nicotin vom Isomerengemisch abgetrennt werden.



Die Auffassung von Karrer und Takahashi [3], die dem "Nicoton" aufgrund des Abbaus zur 2-Chlornicotinsäure die Konstitution eines 2-Pyridons zuordneten, muß also korrigiert werden.

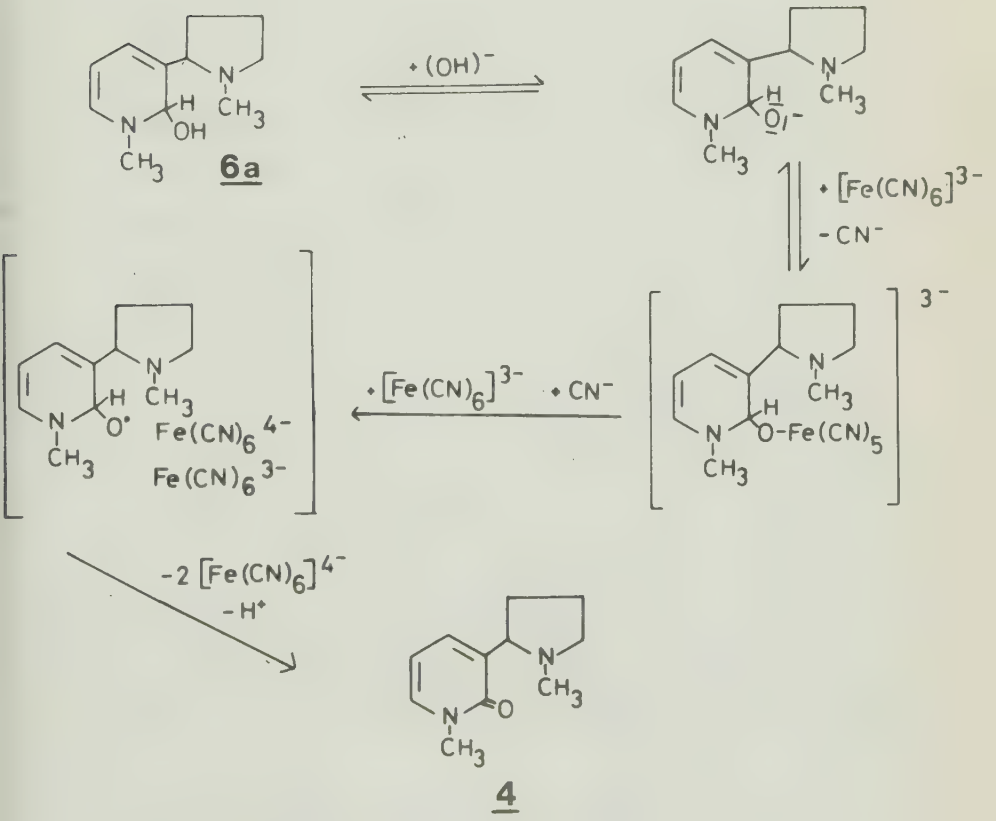
Ebenso muß das Ergebnis von Tatsuno [9], der mit Hilfe von Dipolmessungen dem Oxidationsprodukt zwar die Struktur des als Hauptprodukt entstehenden 6-Pyridons 5 zuschrieb, jedoch den Nachweis für das 2-Pyridon 4 nicht erbringen konnte, ergänzt werden. Tatsuno [9] hatte, wie sich aus seiner Arbeitsvorschrift nachvollziehen läßt, für seine Untersuchungen das Isomerengemisch umgesetzt.
Möhrle und Weber [4] berichteten, daß bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation quartärer Pyridiniumsalze, die in 3-Stellung einen Substituenten mit geringem positiven E- und I-Effekt aufwiesen, stets überwiegend Pyridon-(2) anfiel; im Falle eines Substituenten mit negativen E- und I-Effekt in 3-Stellung bestand der größere Anteil in der Regel aus Pyridon-(6). Die Tatsache, daß bei der Oxidation des monoquartären Nicotins(3) bevorzugt das Pyridon-(6) entsteht, kann nicht auf einen negativen Gesamteffekt der in 3-Stellung befindlichen Pyrrolidinkomponente zurückgeführt werden.

Das monoquartäre Nicotin liegt, wie für Pyridiniumsalze allgemein angenommen wird, in wäßrig-alkalischer Lösung teilweise in der sog. Pseudobasenform 6a und 6b vor.



6a⁻ 6b

Wendet man den von Abramovitch und Vinutha [10] postulierten Reaktionsmechanismus der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation für das 1-Methyl-nicotiniumjodid an, so ist anzunehmen, daß ein raumerfüllender Substituent in 3-Stellung die Annäherung des Dehydrierungskomplexes bei der Hydridabstraktion am C-2 der Pseudobase 6a entsprechend behindert.



6a

4

10) R.A. Abramovitch u. A.R. Vinutha, J. chem. Soc. (B) 1971, 131

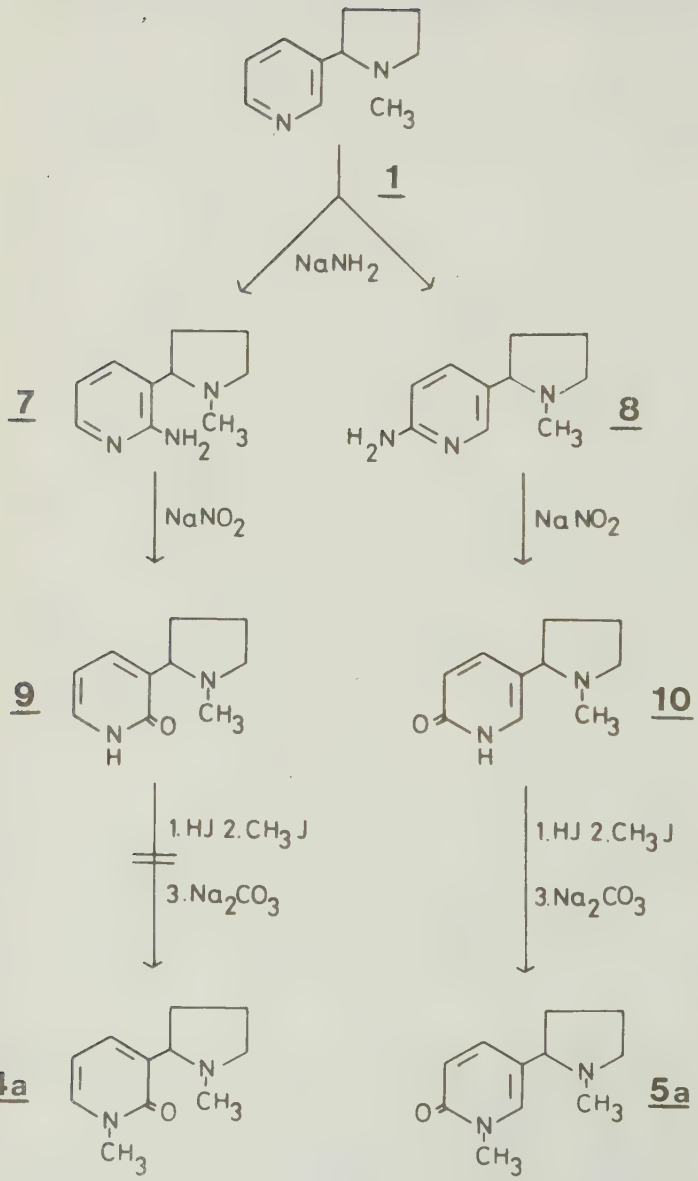
Hingegen hat das Dehydrierungsreagenz am C-6-Atom der Pseudobasenform 6b ungehinderten Zugang, wodurch der hohe Anteil an Pyridon-(6) 5 am Isomerengemisch erklärlich wird.
Darüber hinaus besteht bei der Pyrrolidinkomponente die Möglichkeit der Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Pseudobasenform 6a und dem Pyrrolidinstickstoffatom, welche diese Spezies stabilisiert. Damit wird die Ablösung des Protons und die Ausbildung des Übergangskomplexes zwischen Dehydrierungsreagenz und Pseudobase zusätzlich erschwert, wodurch die Rate an Pyridon-(2) 4 weiter verringert wird.
Bohlmann und Mitarbeiter [11] erhielten bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation von 1-Methyl-3-(acetoxymethyl)-pyridiniummethylsulfat ein Isomerengemisch von 88% Pyridon-(2) und 12% Pyridon-(6). Außerdem wurde die Acetylgruppe abgespalten. Geht man von der Voraussetzung aus, daß die Entacetylierung unter den angegebenen Bedingungen schneller als die Oxidation verläuft, so ist bei der als Zwischenstufe auftretenden Pseudobase in Analogie zur Pseudobase 6a eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung mit dem Substituenten in 3-Stellung ebenfalls möglich [12]. Diese ist aber ungleich schwächer als im Nicotinderivat, da die Bindungsstärke einer Wasserstoffbrücke mit dem pK-Wert der Base parallel geht [13][14].
Entscheidend ist, daß die Hydroxymethylgruppe im Gegensatz zum Pyrrolidinring beim Nicotin weder einen Ortho-Effekt noch eine größere Raumerfüllung aufweist, so daß die Beeinflussung durch sterische Faktoren praktisch entfällt und der geringe positive Gesamteffekt des Substituenten zum Tragen kommt.

---

11) F. Bohlmann, N. Ottawa u. R. Keller, Liebigs Ann. Chem. 587, 162 (1954)
12) L.P. Kuhn, J. Amer. chem. Soc. 74, 2492 (1952)
13) W.C. Gordy u. S.C. Stanford, J. Chem. Phys. 8, 170 (1940)
14) P.J. Krueger u. H.D. Mettee, Can. J. Chem. 43, 2970 (1965)

2. Synthese von 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) und 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6)

Der letzte Beweis für die richtige Zuordnung der isomeren Pyridone 4 und 5 sollte mit Hilfe einer spezifischen Synthese der beiden Verbindungen erbracht werden.


1
NaNH2
7
8
NaNO2
NaNO2
9
10
1. HJ 2. CH3J
3. Na2CO3
1. HJ 2. CH3J
3. Na2CO3
4a
5a

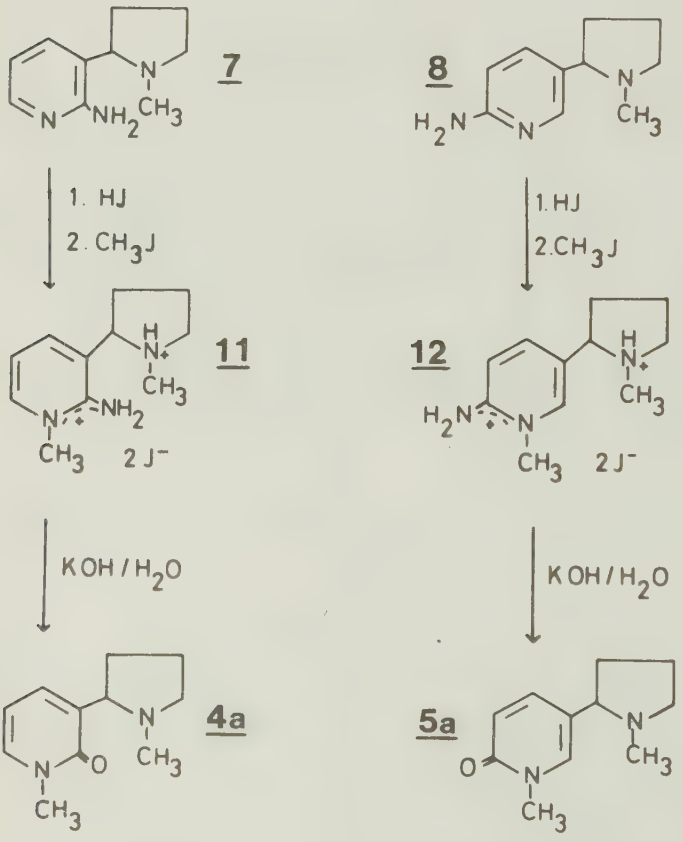
Hierzu mußte Nicotin zunächst nach Tschitschibabin und Kirssanow[15] aminiert werden. Die isomeren Aminonicotinverbindungen 7 und 8 wurden getrennt, diazotiert, zu den entsprechenden Hydroxyverbindungen 9 und 10 verkocht und anschließend im Einschlußrohr in Gegenwart einer äquimolaren Menge Jodwasserstoffs mit Methyljodid umgesetzt, wobei das Pyridon-(6) als Hydrojodid gewonnen werden konnte. Nach Freisetzung der Base erfolgte die Aufarbeitung über das Perchlorat. Dieses Pyridon 5a ist im Gegensatz zu dem aus der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation gewonnenen optisch aktiven Produkt völlig racemisiert.

Die Synthese des 2-Pyridons gelang auf diese Weise nicht. Bei der Methylierung von Lactamen ohne Hilfsbasen greift das alkylierende Agens zunächst am Sauerstoff an; erst danach erfolgt Umlagerung zum N-Alkylderivat [16]. Aufgrund der raumerfüllenden Pyrrolidinkomponente in 3-Stellung wird die Ausbildung des im ersten Schritt entstehenden O-Alkylderivates am C-2 offensichtlich stark behindert, wodurch 4a dann nicht erhalten werden kann.

15) A.E. Tschitschibabin u. A.W. Kirssanow, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1163 (1924)

16) R.E. Benson u. T.C. Cairns, J. Amer. chem. Soc. 70 2117 (1948)

Zum Ziel führte schließlich ein anderer, von Tschitschibabin und Konowalowa [17] am 2-Aminopyridin beschriebener Syntheseweg.

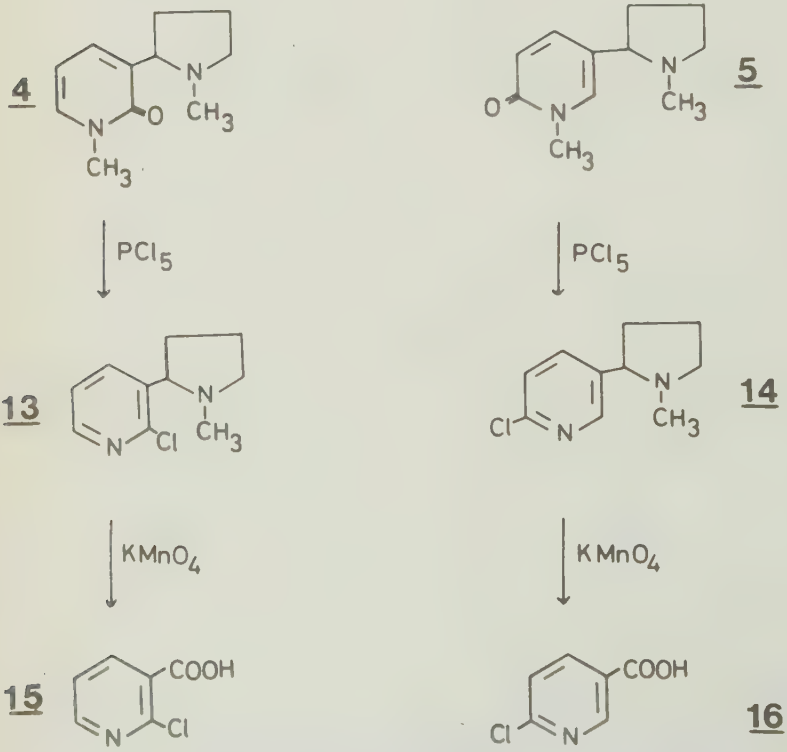


17) A.E. Tschitschibabin, R.A. Konowalowa u. A.A. Konowalowa, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 814 (1921)

Hierfür mußten die isomeren Aminonicotinverbindungen 7 und 8 nach vorherigem Schutz des Pyrrolidinstickstoffs durch äquimolare Mengen Jodwasserstoff mit Methyljodid umgesetzt und die entstandenen Salze 11 und 12 in wäßriger Kalilauge hydrolysiert werden. Die Aufarbeitung erfolgte über die Perchlorate.
Die auf diesem Wege gewonnenen Pyridone 4a und 5a stimmen in allen Konstanten bis auf das optische Drehvermögen und die Schmelzpunkte der Perchlorate mit denen der durch Hexacyanoferrat(III)-Oxidation erhaltenen Verbindungen 4 und 5 überein.

3. Oxidativer Abbau von 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) und 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6)

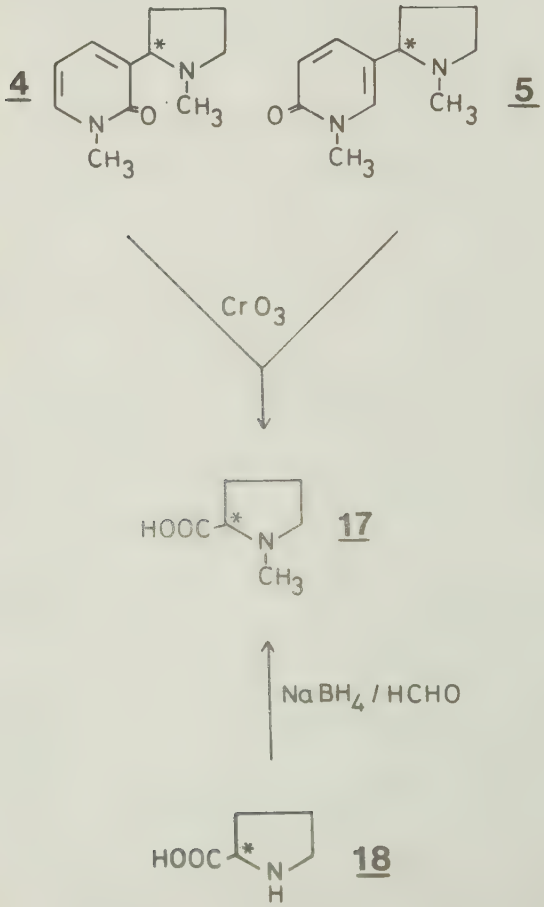
Karrer und Takahashi [3] ordneten dem bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation des quartären in 1-Stellung methylierten Nicotins entstandenen Reaktionsprodukt die Konstitution eines 2-Pyridons 4 zu, weil sie durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid und anschließender Oxidation mit Kaliumpermanganat die 2-Chlornicotinsäure (15) erhielten. Es lag nahe, den von Karrer und Takahashi [3] eingeschlagenen Abbauweg für beide Pyridone 4 und 5 zu wiederholen. Damit sollten unsere, von Karrer und Takahashi [3] abweichenden Ergebnisse gestützt werden.



Für beide Pyridone 4 und 5 wurden die jeweiligen Abbauprodukte 2-Chlornicotinsäure (15) bzw. 6-Chlornicotinsäure (16) erhalten. Sie konnten mit Hilfe authentischer Substanzen eindeutig nachgewiesen und zugeordnet werden. Die Zwischenprodukte 2-Chlornicotin (13) und 6-Chlornicotin (14) ließen sich aus dem Reaktionsgemisch nicht rein isolieren.
Karrer und Takahashi [3] mußten, wie sich aus ihrer Arbeitsvorschrift nachvollziehen läßt, für diese Abbaureaktionen nicht das Pyridon-(2) 4, sondern das reine Pyridon-(6) 5 eingesetzt haben. Der resultierenden Substanz schrieben sie irrtümlicherweise die Formel einer 2-Chlornicotinsäure (15) zu, deren Schmelzpunkt sich nur um 4°-5°C von dem der 6-Chlornicotinsäure (16) unterscheidet und schlossen somit fälschlich auf das Vorliegen eines Pyridons-(2) 4.

4. Chromsäureoxidation von (-)1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) und (-)1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6)

Zur Klärung der Konfiguration des optisch aktiven Nicotins oxidierten Karrer und Widmer [2] das "Nicoton" mit Chromsäure zur Hygrinsäure (17), wandelten diese in das bekannte Stachydrin um und verglichen das Drehvermögen dieser Verbindung mit einer solchen, die aus (-)Prolin dargestellt worden war. In diesem Zusammenhang war von Interesse, ob sich jeweils beide Pyridone 4 und 5 zur (-)Hygrinsäure abbauen ließen und ob sich eine Möglichkeit einer stereospezifischen Darstellung dieser Säure bot.



Die Untersuchungen der jeweiligen Oxidationsprodukte ergaben, daß jedes der isomeren Pyridone 4 und 5 (-)Hygrinsäure (17) lieferte.
Die Auffassung von Karrer und Widmer [2], daß nur ein solches Pyridon zur (-)Hygrinsäure abgebaut werden kann, das ein Sauerstoffatom in 2-Stellung ("Nicoton") trägt, muß also korrigiert werden. Der Beweis wurde durch eine spezifische Synthese der (-)Hygrinsäure (17) erbracht. Hierbei erwies sich die Darstellungsmethode nach Marušić [18] aus (-)Prolin mit Formaldehyd/Ameisensäure als ungeeignet, da teilweise Racemisierung eintrat. Zum Ziel führte jedoch eine von Sondengam und Mitarbeitern [19] an Steroiden erprobte reduktive Amin-Methylierung mittels Formaldehyd und Natriumborhydrid. Die auf diese Weise aus (-)Prolin (18) synthetisierte (-)Hygrinsäure (17) ist in allen spektroskopischen und physikalischen Daten mit dem von Stoll und Mitarbeitern [20] beschriebenen und mit dem durch Chromsäureoxidation der Pyridone 4 und 5 erhaltenen Produkte identisch.
Hieraus resultiert, daß nicht nur (-)Nicotin, sondern auch die beiden durch Hexacyanoferrat(III)-Oxidation erhaltenen isomeren Pyridone 4 und 5 in optisch aktiver reiner Form vorliegen müssen.

---

18) R. Marušić (Univ. Zagreb, Yugoslavia), Croat. chem. Acta 31, 157 (1959)

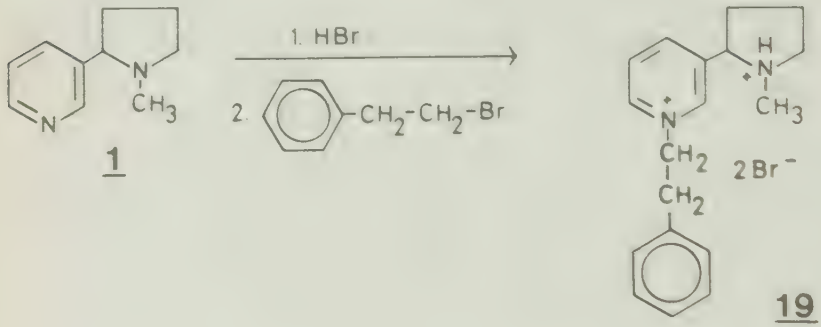
19) B.L. Sondengam, J. Hentchoya u. G. Charles, Tetrahedron (London) 1973, 261

20) A. Stoll, J. Rutschmann u. W. Schlientz, Helv. chim. Acta 33, 375 (1950)

II. ISOMERE 1-PHENAETHYL-PYRIDONE AUS NICOTIN

1.Hexacyanoferrat(III)-Oxidation von 1-[2-Phenylaethyl]-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2')]-pyridiniumbromid-hydrobromid

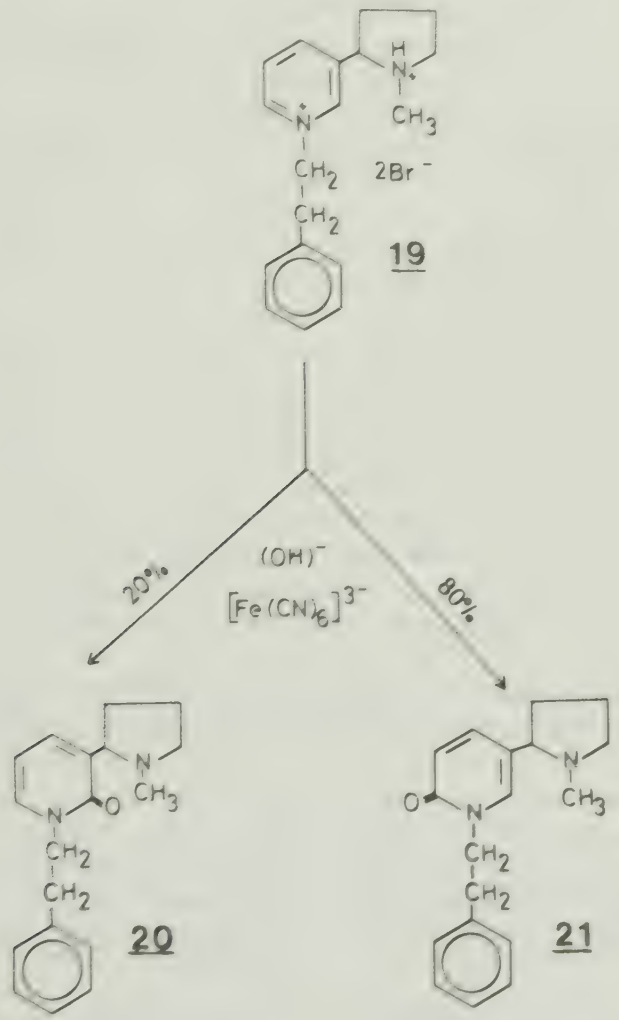
Zur Darstellung des quartären, in 1-Stellung phenylaethylsubstituierten Nicotins (19) wurde der gleiche Weg beschritten wie bei 3 (siehe Kap. I,1). An Stelle von Jodwasserstoffsäure und Methyljodid setzte man hier Bromwasserstoff und 2-Phenylaethylbromid ein.



1 19

Für die Hexacyanoferrat(III)-Oxidation mußte anders als bei 3 das Halogenwasserstoffsalz eingesetzt werden, da die nach Abspaltung von Bromwasserstoff erhaltene Verbindung schwer kristallisierte und somit nicht rein zu gewinnen war. Die Gegenwart von einem Mol Bromwasserstoff wurde bei der Oxidation durch entsprechende Vergrößerung des Anteils an Alkali berücksichtigt. Bei Einsatz von 19 in die Hexacyanoferrat(III)-Oxidation interessierte einerseits, welchen Einfluß ein anderer Rest als eine Methylgruppe in 1-Stellung auf den Reaktionsablauf haben würde, andererseits, ob der Mechanismus der Entalkylierung des quartären Nicotins mit Hilfe dieses Restes geklärt werden könnte.

Suganawa und Tatsuno[21] berichteten von einem einheitlichen Reaktionsprodukt, dem sie die Konstitution eines 6-Pyridons zuschrieben.
Wie erwartet tritt jedoch auch hier wieder ein Isomerengemisch auf, das dünnschicht- und gaschromatographisch



21) S. Sugasawa u. T. Tatsuno, J. pharmac. Soc. Japan 72, 248 (1952)

analysiert und präparativ über die Perchlorate in die Bestandteile aufgetrennt wurde. Die getrennten Substanzen konnten als strukturisomere Pyridone 20 und 21 identifiziert werden.

Für den Strukturbeweis hatten Sugasawa und Tatsuno [21] das Oxidationsprodukt mit Methyljodid umgesetzt und das quartäre Salz einem Hofmann-Abbau unterworfen. Das Abbau-Produkt wurde mit Kaliumpermanganat zu 1-Phenylaethyl-pyridon-(2)-carbonsäure-(5) oxidiert. Zum Vergleich stellten sie sich diese Carbonsäure durch Kaliumhexacyanoferrat(III)-Oxidation von 1-Phenylaethyl-3-carbaethoxy-pyridiniumbromid her. Die Struktur der 1-Phenylaethyl-pyridon-(2)-carbonsäure-(5) aus der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation ist von Sugasawa und Mitarbeitern [22] schon früher bewiesen worden, indem sie diese zur Piperidon-carbonsäure hydrierten. Die Tetrahydroverbindung war identisch mit einem Produkt, das durch Kondensation von 2-Phenylaethylamin mit Formylglutarsäure-diaethylester und anschließender Hydrolyse hergestellt worden war.

Da Sugasawa und Tatsuno [21] durch die erwähnten Abbaureaktionen nur den Nachweis für das als Hauptprodukt entstandene 6-Pyridon 21 erbringen konnten, obgleich sie, wie sich aus ihrer Arbeitsvorschrift entnehmen läßt, für diese Untersuchungen das Isomerengemisch eingesetzt hatten, muß ihr Ergebnis korrigiert werden.

Aus dem Verhältnis von Pyridon-(2) 20 (20%) zu Pyridon-(6) 21 (80%) resultiert, daß eine Veränderung des Substituenten in 1-Stellung keinen wesentlichen Einfluß auf die Zusammensetzung des Isomerengemisches bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation ausübt. In diesem Zusammenhang bedürfte die Auffassung von Tatsuno [23], daß bei der Oxidation des quartären 1-(ß-3',4'-methylendioxo-phenylaethyl)-Nicotiniumsalzes nur das 6-Pyridon entsteht,

---

22) S. Sugasawa, K. Sakurai u. T. Okayama. Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 538 (1941)

23) T. Tatsuno, Pharm. Bull. Japan 2, 140 (1954)

ebenso einer kritischen Überprüfung.
Vor der Trennung der beiden isomeren Pyridone 20 und 21 mußte wie bei 4 und 5 (siehe Kap. I,1) ebenfalls freies Nicotin entfernt werden. Die gaschromatographischen Untersuchungen des rohen Oxidationsproduktes ergaben, daß neben den beiden isomeren Pyridonen 20 und 21 nur Nicotin, nicht aber die Phenylaethyl-Komponente in irgendeiner Form vorlag, was auf eine intramolekulare oder intermolekulare Umalkylierung schließen läßt. Die Umalkylierung kann sowohl während der Oxidation als auch bei der anschließenden Perforation des Oxidationsproduktes aus der wäßrigen Reaktionslösung vonstattengegangen sein, da nicht umgesetztes quartäres Nicotiniumsalz in der organischen Phase noch stets vorhanden war. Spaltungen quartärer Ammoniumhalogenide mit anderen Basen als Haupt- und als Nebenreaktionen sind in der Literatur zur Genüge bekannt. Bezüglich quartärer Pyridiniumsalze sind Umalkylierungen u. W. nur mit primären [24] und sekundären [25] [26] Aminen vorgenommen worden; mit tertiären Aminen ist allgemein eine Spaltung von quartären Ammoniumsalzen jedoch auch möglich [27].

Lagerung des rohen Oxidationsproduktes, insbesondere im Exsiccator, führt zu einer weitergehenden Entalkylierung, was sich schließlich durch den gaschromatographischen Nachweis von Phenylaethylbromid und Phenylaethylalkohol manifestieren läßt. Phenylaethylbromid und Phenylaethylalkohol entstehen dabei aus 1-Phenylaethyl-nicotinium=hydroxid, das aus der wäßrig-alkalischen Lösung zusammen

---

24) F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 624 (1953)
25) A.J. Birch, J. chem. Soc. 1944, 314
26) F. Kröhnke u. J. Vogt, Liebigs Ann. Chem. 589, 52 (1954)
27) DBP 953170 (1953) Dr. A. Kossel, Chemische Erzeugnisse, Erf. K. Menzel

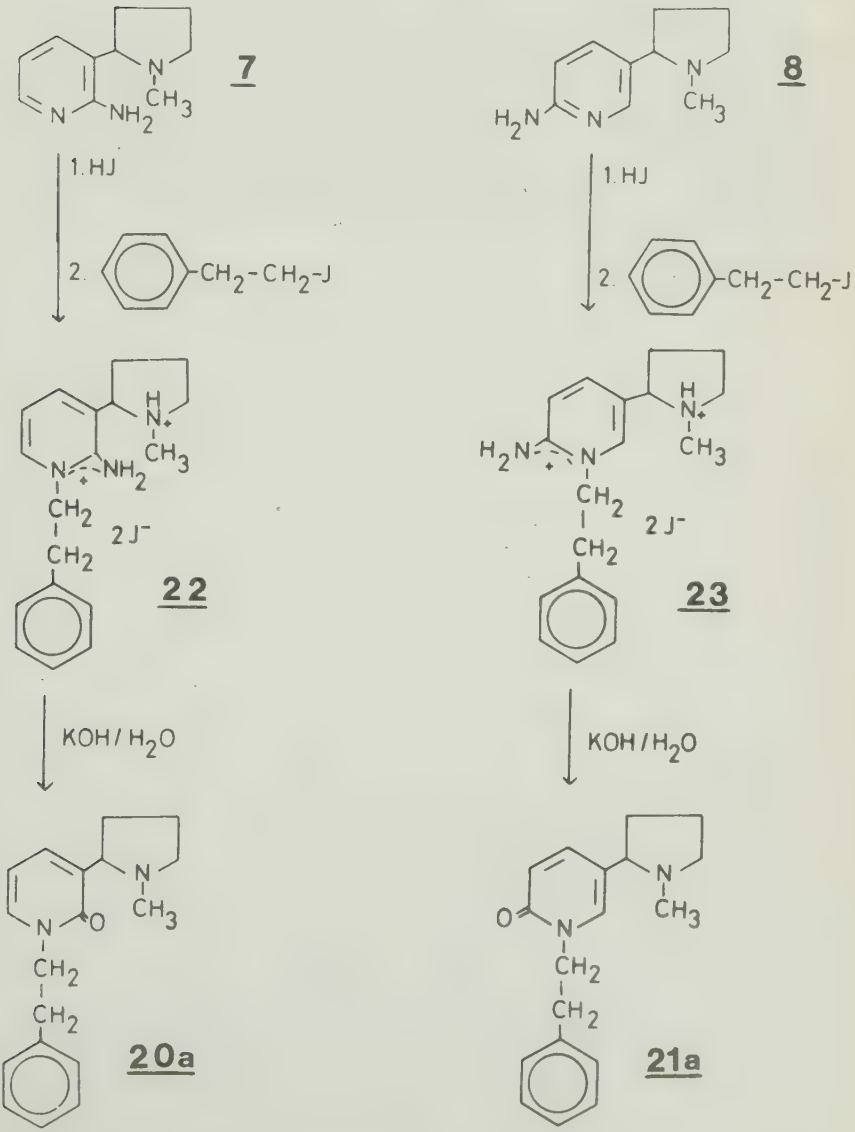
mit 1-Phenylaethyl-nicotiniumbromid und den beiden isomeren Pyridonen 20 und 21 extrahiert wird. Vlček [28] konnte bei längerer Aufbewahrung quartärer Ammoniumhydroxide Zersetzung beobachten und Crichton [29] berichtete über eine Spaltung von quartären Ammoniumhydroxiden in tertiäres Amin und Alkohol bei Trocknung im Exsiccator.
Die quartären Hydroxide des Pyridins, die man im engeren Sinn zu den Immonium-Verbindungen zählt, weisen also bezüglich ihrer Zersetzlichkeit die gleichen Eigenschaften wie quartäre Ammoniumhydroxide auf. Demnach scheint auch die Möglichkeit der Ausbildung einer Pseudobasenform nicht zu einer Stabilisierung des Pyridiniumhydroxids zu führen.
Bei der Entalkylierung dürfte die Ablösung der Alkylgruppe vom Pyridin-Stickstoffatom durch die Anionen ein Gleichgewicht darstellen, das im vorliegenden zur Bildung von Phenylaethylalkohol und Phenylaethylbromid führt.
Schließlich bewirkt außerdem die Destillation eine Entalkylierung des monoquartären Nicotiniumbromids sowie des monoquartären Nicotiniumhydroxids, wodurch im Destillat neben den isomeren Pyridonen 20 und 21 noch Phenylaethylbromid, Phenylaethylalkohol und freies Nicotin zu finden sind. Der Zerfall quartärer Ammoniumhalogenide in tertiäres Amin und Alkylhalogenid [30] und quartärer Ammoniumhydroxide in tertiäres Amin und Alalkohol [31] [32] [33] bei thermischer Belastung ist schon seit längerem bekannt.

---

28) A.A. Vlček, Chem. Listy 47 1669 (1953)
29) D.C. Crichton, J. chem. Soc. 91, 1793 (1907)
30) V. Meyer u. M. Lecco, Liebigs Ann. Chem. 180, 184 (1876)
31) A.W. Hofmann, Liebigs Ann. Chem. 78, 253 (1851)
32) A.W. Hofmann, Liebigs Ann. Chem. 79, 11 (1851)
33) A. Feer u. W. Königs, Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 2393 (1885)

2. Synthese von 1-[2-Phenylaethyl]-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) und 1-[2-Phenylaethyl]-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6)

Der letzte Beweis für die richtige Zuordnung der Pyridone 20 und 21 erfolgte mit Hilfe einer eindeutigen Synthese.



Die Darstellung lehnte sich an den bei den Pyridonen 4a und 5a (siehe Kap. I,2) beschrittenen Weg an. Die Zwischenprodukte 22 und 23 mußten, da sie schwer zur Kristallisation zu bringen waren, im rohen Zustand für die Hydrolyse eingesetzt werden. Die Aufarbeitung der Pyridone 20a und 21a erfolgte über die Perchlorate.

Die resultierenden Substanzen sind mit den durch Hexacyanoferrat(III)-Oxidation erhaltenen Pyridonen 20 und 21 bis auf das optische Drehvermögen und die jeweiligen Schmelzpunkte der Perchlorate identisch. Während 20 und 21 optisch aktiv reine Substanzen darstellen, sind die über die Aminonicotinverbindungen synthetisierten Pyridone 20a und 21a, wie erwartet, vollständig racemisiert.

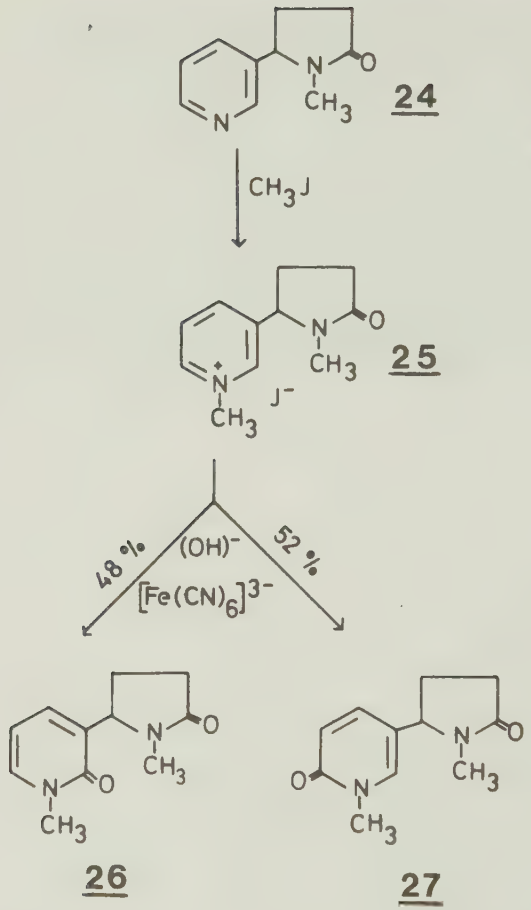
III. ISOMERE 1-METHYL-PYRIDONE AUS COTININ

1. Hexacyanoferrat(III)-Oxidation von 1-Methyl-3-[1-methyl-5-oxo-pyrrolidyl-(2)]-pyridiniumjodid

Die Darstellung von (-)-Cotinin (24) erfolgte aus dem optisch aktiven Nicotin über das Nicotin-Perbromid, wobei zum besseren Gelingen dieser Synthese die Arbeitsvorschrift von Pinner [34] in der Weise abgewandelt werden mußte, daß man zum Ansatz in Eisessig noch eine bestimmte Menge Wasser hinzufügte (siehe exper. Teil). Vom Cotinin (24) wurde das Methojodid 25 hergestellt und für die Hexacyanoferrat(III)-Oxidation [8] eingesetzt.

---

34) A. Pinner, Arch. Pharmaz. 231, 378 (1893)



Frankenberg und Vaitekunas [5] glaubten hierbei das Pyridon-(2) 26 erhalten zu haben, weil sie beim Abbau des Oxidationsproduktes mit Chromsäure 1-Methylpyrrolidon-(2)-carbonsäure-(5) erhielten. Die Entstehung der Säure führten sie in Anlehnung an die Auffassung von Karrer und Widmer [2] ausschließlich auf das Vorliegen eines Pyridons mit dem Sauerstoff in 2-Stellung zurück (siehe Kap. I,4)

Bei unserer Überprüfung des Oxidationsproduktes stellte sich jedoch heraus, daß wie beim quartären Nicotin auch hier wieder zwei isomere Pyridone 26 und 27 entstehen.

Das Reaktionsgemisch wurde dünnschicht- und gaschromatographisch analysiert. Die Trennung in die Bestandteile erfolgte säulenchromatographisch. Die Zuordnung der beiden Pyridone 26 und 27 konnte mit Hilfe von IR- und NMR-Spektren eindeutig getroffen werden.

Die Auffassung von Frankenberg und Vaitekunas [5], daß bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation des quartären Cotinins nur das 2-Pyridon 26 entsteht, muß somit korrigiert werden.

Rechnet man den Pyrrolidonrest beim Cotinin zu den Substituenten mit geringem positiven Gesamteffekt, so müßte aufgrund der von Möhrle und Weber [4] gefundenen Gesätzmäßigkeit ein höherer Anteil von 2-Pyridon 26 am Isomerengemisch zu erwarten sein. Infolge des zusätzlichen sterischen Effektes der Pyrrolidonkomponente wird jedoch die Annäherung des Dehydrierungsreagenzes ähnlich wie beim monoquartären Nicotin (siehe Kap. I,1) am C-2 der Pseudobase behindert, so daß beide Pyridone zu fast gleichen Teilen entstehen.

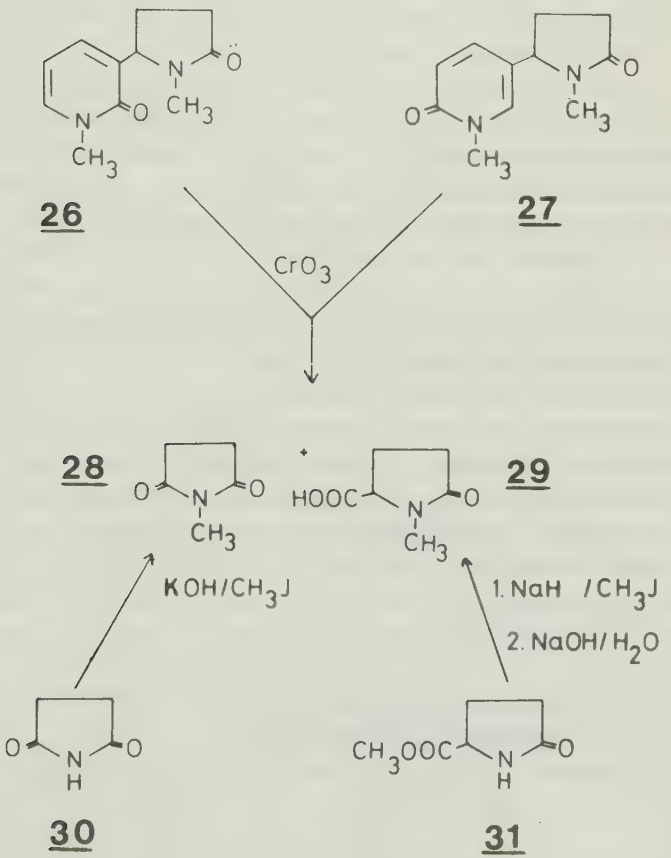
Die im Vergleich zum Nicotin höhere Rate an 2-Pyridon 26 und die damit verbundene höhere Gesamtausbeute läßt dennoch den Schluß zu, daß der Hexacyanoferrat(III)-Komplex am C-2-Atom der Pseudobase des quartären Cotinins einen leichteren Zugang haben muß. Zwar unterliegt der Pyrrolidonring beim Cotinin wie der Pyrrolidinring beim Nicotin einem Orthoeffekt, jedoch ist die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Pseudobase mit der Hydroxygruppe am C-2-Atom und der Pyrrolidonkomponente infolge der geringen Elektronendichte am Säureamidstickstoff nicht möglich. Hieraus erklärt sich der relativ hohe Anteil von 2-Pyridon 26 am Isomerengemisch.

Anders als beim monoquartären Nicotin wird freies Cotinin im Zuge der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation

nicht gebildet, da das Stickstoffatom des 1-Methyl-pyrrolidon-Restes für eine Umalkylierung nicht basisch genug ist.
Die freie Base entsteht hier nur bei längerer Lagerung des rohen Oxidationsproduktes (siehe Kap. II,1).

2. Chromsäureoxidation von (-)1-Methyl-3-[1-methyl-5-oxo-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) und (+)1-Methyl-3-[1-methyl-5-oxo-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6)

Auf gleichem Wege wie bei den Pyridonen 4 und 5 aus quartärem Nicotin 3 (siehe Kap. I,4) sollte bei den Pyridonen 26 und 27 der Pyrrolidin-Teil als optisch aktive Säure abgespalten und mit dem Cotinin sowie mit 26 und 27 in sterische Beziehung gesetzt werden.



Gleichzeitig konnte diese Abbau-Reaktion als zusätzlicher Strukturbeweis für die isomeren Pyridone dienen.

Die Pyridone 26 und 27 wurden jeweils der Chromsäureoxidation unterworfen.

Die Untersuchungen der jeweiligen Reaktionsprodukte ergab zunächst nur, daß neben Ausgangsmaterial und Artefakten 1-Methyl-succinimid (28) in erheblichen Mengen vorlag. Der Beweis für die Struktur erfolgte durch die Synthese dieser Substanz indem das Kalium-Salz von Succinimid (30) [35] methyliert wurde. 1-Methyl-pyrrolidon-(2)-carbonsäure-(5)(27) konnte nicht isoliert werden. Um festzustellen, ob diese Säure überhaupt entstanden war, wurde diese Verbindung ohne Berücksichtigung der optischen Aktivität aus dem Methylester des 5-Oxo-prolins(31) mit Hilfe von Methyljodid in Gegenwart von Natriumhydrid [36] und anschließender Hydrolyse des Esters hergestellt. Sowohl die papierchromatographische Untersuchung auf freie Säure als auch die gaschromatographische Untersuchung nach Veresterung ergab, daß sich in den jeweiligen Reaktions-Gemischen tatsächlich 1-Methyl-pyrrolidon-(2)-carbonsäure-(5)(29) befand. Der Anteil dieser Säure war jedoch, gemessen an der Menge der übrigen Produkte, zu gering, um isoliert werden zu können.

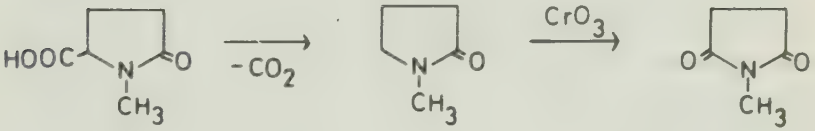
Aus diesen Untersuchungsergebnissen läßt sich der Schluß ziehen, daß unter den angegebenen Bedingungen der Chromsäureoxidation zunächst eine Abspaltung der Pyrrolidonhälfte als Säure 29 erfolgt. Der größte Teil dieser Säure decarboxyliert zu 1-Methyl-pyrrolidon-(2)(32) und wird offensichtlich sofort quantitativ

---

35) D.J. Cook, R.E. Bowen, P. Sorter u. E. Daniels, J. org. Chemistry 26, 4949 (1961)

36) W.S. Fones, J. org. Chemistry 14, 1099 (1949)

zu 1-Methyl-succinimid (28) oxidiert, da gaschromatographisch kein 32 nachzuweisen ist.



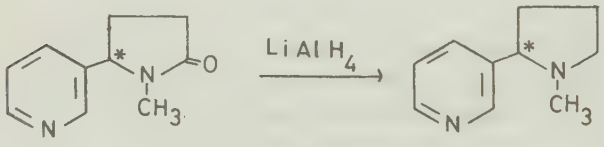
29 **32** **28**

Zur Stützung dieser Annahme unterwarfen wir jeweils die reinen Verbindungen 29 und 32 der Chromsäureoxidation In jedem Falle wurde in guter Ausbeute 1-Methyl-succinimid erhalten. Eine Darstellung von Imiden aus Lactamen mittels Chromsäure ist u. W. in der Literatur nicht beschrieben.

Frankenberg und Vaitekunas [5] reduzierten das Reaktionsgemisch der Chromsäureoxidation von Cotinin mit Natrium in Aethanol. Die hierbei entstandene Hygrinsäure (17) wurde als zusätzlicher Beweis für das Vorliegen von Cotinin in fermentierten Tabakblättern gewertet. In Anbetracht des kleinen Anteils von 1-Methyl-pyrrolidon-(2)-carbonsäure-(5) (29) im Reaktionsgemisch und aufgrund der Möglichkeit der Racemisierung bei einer Umsetzung in Gegenwart von Natrium verzichteten wir darauf, die von Frankenberg und Vaitekunas [5] vorgenommene Reaktion nachzuvollziehen.

3. Reduktion von (-)Cotinin zu (-)Nicotin

Der in Anlehnung an den beim (-)Nicotin (1) beschritteren Abbauweg zur Konfigurationsbestimmung (siehe Kap. I,4) führte beim (-)Cotinin (24) zwar zur Abspaltung der 1-Methyl-pyrrolidon-Komponente als 1-Methyl-pyrrolidon-(2)-carbonsäure-(5) (29). Diese konnte jedoch aufgrund ihrer geringen Menge aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert werden (siehe Kap. III,2).
Um dennoch bezüglich der stereochemischen Verhältnisse beim Cotinin eine Aussage treffen zu können, reduzierten wir dieses mit Lithiumaluminiumhydrid [37].



24 **1**

Das auf diesem Wege erhaltene Nicotin ist in allen spektroskopischen und physikalischen Daten mit authentischer Substanz identisch. Hieraus resultiert, daß nicht nur das nach Pinner [34] synthetisierte Cotinin (24), sondern auch die durch Hexacyanoferrat(III)-Oxidation des quartären 1-Methyl-Cotinins (25) gewonnenen Pyridone 26 und 27 in konfigurativ unveränderter Form vorliegen müssen. Daß bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation keine Racemisierung eintritt, ist am Beispiel des (-)Nicotins bewiesen worden (siehe Kap. I,4).

---

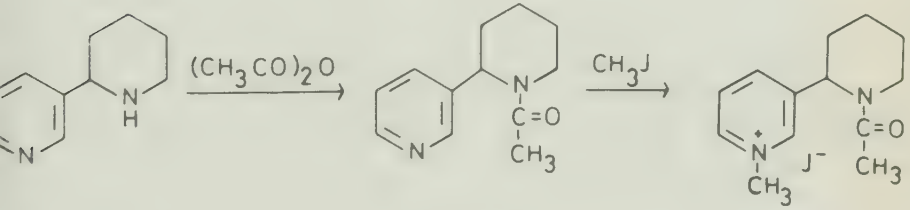
37) Organicum VEB, Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin 1967 481

IV. ISOMERE 1-METHYL-PYRIDONE AUS ANABASIN

1. Hexacyanoferrat(III)-Oxidation von 1-Methyl-3-[1-acetyl-piperidyl-(2)]-pyridiniumjodid

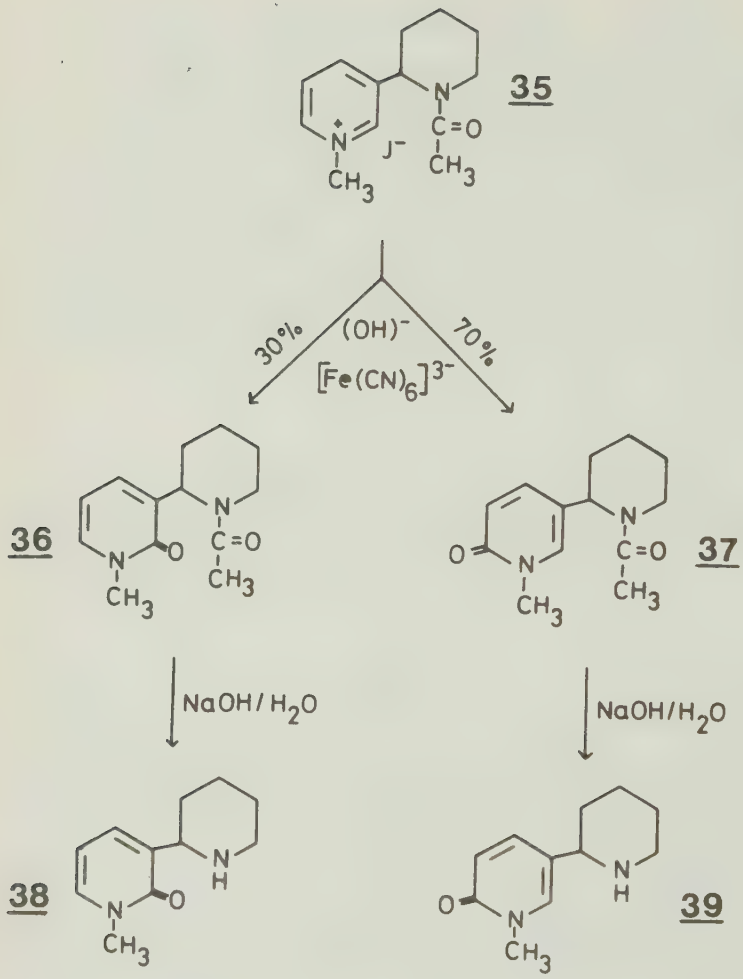
Die Ergebnisse der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation des quartären Nicotins und Cotinins ließen beim Anabasin ebenfalls zwei isomere Pyridone erwarten.

Für die selektive Methylierung am Pyridinstickstoffatom mußte der Piperidinring des Anabasins (33) zuvor acetyliert werden. Acetylanabasin (34) setzten wir dann mit Methyljodid zum quartären Salz 35 um.



33 **34** **35**

35 wurde mit Kaliumhexacyanoferrat(III) oxidiert [8].



Das hierbei entstandene Isomerengemisch wurde gaschromatographisch analysiert und säulenchromatographisch in die Bestandteile aufgetrennt.

Da die acetylierten Pyridone 36 und 37 schwer zur Kristallisation zu bringen waren, mußte die Acetylgruppe abgespalten werden. Die hydrolysierten Verbindungen 38 und 39 konnten über die Perchlorate rein erhalten werden.
Der im Vergleich zum 6-Pyridon 37 (70%) geringe Anteil an 2-Pyridon 36 (30%) am Isomerengemisch läßt sich ähnlich wie beim Nicotin und Cotinin erklären. Dem geringen positiven Gesamteffekt, der an sich die Bildung von 2-Pyridon fördert, wirkt auch hier wieder der sterische Effekt des raumerfüllenden Substituenten in 3-Stellung entgegen, wodurch die Quote an 2-Pyridon verringert wird. Daß das Pyridon-(2) 36 mit einem Anteil von 30% am Isomerengemisch dennoch höher liegt als bei den entsprechenden Verbindungen 4 (15%) und 20 (20%) aus monoquartärem Nicotin, ist darauf zurückzuführen, daß anders als beim Nicotin (siehe Kap. I,1) zwischen der Pseudobasenform mit der Hydroxygruppe am C-2 und der 1-Acetyl-piperidin-Komponente am C-3 eine die Dehydrierung hemmende intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung schlecht möglich ist. Zwar konnten Bohlmann und Mitarbeiter [11] am Beispiel von 1-Methyl-3-hydroxymethyl-pyridon-(2) zwischen dem Säureamidsauerstoff und der Hydroxymethylgruppe eine 6-Ring-Wasserstoffbrücke nachweisen, indessen dürfte eine solche Bindung bezüglich der Pseudobase aus quartärem Acetylanabasin infolge des dann gebildeten großen achtgliedrigen Ringes so gering sein, daß sie für den Reaktionsablauf nicht ins Gewicht fällt. Im Vergleich zu dem Ergebnis aus der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation des quartären Cotinins ist die Rate an Pyridon-(2) hier jedoch geringer; offensichtlich wird dies allein durch eine noch größere Raumerfüllung der 1-Acetyl-piperidin-Komponente gegenüber dem planaren 1-Methyl-pyrrolidonrest beim Cotinin bewirkt.

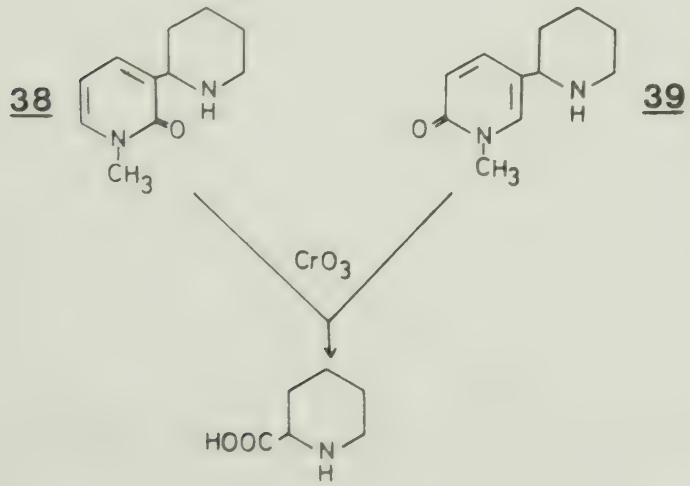
Menschikoff und Mitarbeiter [6] oxidierten das quartäre, in 1-Stellung methylierte Benzoylanabasin mit Kaliumhexacyanoferrat(III), spalteten den Benzoylrest durch Hydrolyse ab und reinigten das so gewonnene Produkt über das Hydrochlorid. Für die Strukturaufklärung schlugen sie den an Karrer und Takahashi [3] angelehnten Abbauweg von Nicoton zur entsprechenden Chlornicotinsäure ein. Hierbei isolierten sie lediglich die 2-Chlornicotinsäure und schlossen somit auf die Konstitution eines 2-Pyridons 38 , das sie als N-Methyl-anabason bezeichneten. Die 6-Chlornicotinsäure konnten sie nicht nachweisen, obgleich diese ebenso aus vorliegendem 6-Pyridon 39 entstehen dürfte. Die Auffassung von Menschikoff und Mitarbeitern [6], daß bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation des quartären Benzoylanabasins ausschließlich das 2-Pyridon entsteht, muß daher korrigiert werden.
Anders als beim monoquartären Nicotin kann freies Acetylanabasin im Zuge der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation nicht gebildet werden, da die 1-Acetyl-piperidin-Komponente für eine Umalkylierung nicht basisch genug ist. Die freie Base entsteht hier nur bei längerer Lagerung des rohen Oxidationsproduktes (siehe Kap. II,1).

Die isomeren Pyridone 38 und 39 sind optisch aktive Verbindungen.

2. Chromsäureoxidation von 1-Methyl-3-[piperidyl-(2)]-pyridon-(2) und 1-Methyl-3-[piperidyl-(2)]-pyridon-(6)

Die Überführung der Pyridone 38 und 39 in Pipecolinsäure (40) sollte als zusätzlicher Strukturbeweis für beide Isomere herangezogen werden. Menschikoff und Mitarbeiter [6] hatten offensichtlich das Isomerengemisch für die Chromsäureoxidation eingesetzt. Sie wollten auf diesem Wege in Analogie zu den Untersuchungen von Karrer und Widmer [2] am (-)Nicotin die Konfiguration des optisch aktiven Anabasins klären. Obwohl sie 10g Substanz für diese Oxidation verwendeten, war die in Form des Hydrochlorids erhaltene Menge so gering, daß das Drehvermögen der Pipecolinsäure nicht bestimmt werden konnte.

Da uns für den Einsatz bei der Chromsäureoxidation nur kleinere Mengen der jeweiligen Pyridone 38 und 39 zur Verfügung standen, verzichteten wir auf direkte Isolierung von 40 und untersuchten die jeweiligen Oxidationsprodukte dünnschichtchromatographisch und nach Veresterung gaschromatographisch mit Hilfe authentischer Vergleichssubstanzen.



40

Die Untersuchungen ergaben, daß sich sowohl 38 als auch 39 unter den angegebenen Bedingungen der Chromsäureoxidation, zu Pipecolinsäure (40) abbauen ließen.

V. ANALYTIK DER REAKTIONSPRODUKTE AUS DER HEXACYANOFERRAT(III)-OXIDATION QUARTÄRER PYRIDINIUM-SALZE DES NICOTINS, COTININS UND ANABASINS

1. Dünnschichtchromatographie:

Die dünnschichtchromatographische Trennung der isomeren Pyridone aus der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation der quartären Pyridiniumsalze des Nicotins, Cotinins und Anabasins erfolgte auf Kieselgel, wobei mit verschiedenen Fließmitteln ausreichende Rf-Unterschiede erreicht wurden.

Zur Sichtbarmachung der Substanzen dienten UV-Licht und Jod-Dampf; bei Verwendung von Dragendorff's Reagenz [38] traten nach dem Gegensprühen mit 50proz. aethanolischer Schwefelsäure die Pyridone als orangefarbene Flecke auf grauem Hintergrund hervor.

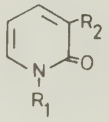
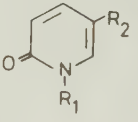
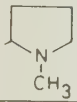
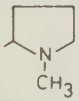
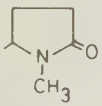
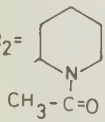
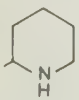
Im kurzwelligen UV-Licht weisen die Pyridone auf Kieselgel-DC-Platten eine dunkelblaue Fluoressenslöschung und einen bräunlich gefärbten Hof auf.

---

38) H. Thies u. F.W. Reuther, Naturwissenschaften 41, 230 (1954)

Tabelle

Rf-Werte der isomeren 1,3-substituierten Pyridone.

R_1 / R_2			Sorp = tions = mittel	Fließ = mittel
R_1 = -CH_3 R_2 = 	0,54	0,41	KF	I
R_1 = -CH_2-CH_2- R_2 = 	0,60	0,45	KF	IV
R_1 = -CH_3 R_2 = 	0,35	0,22	KF	VI
R_1 = -CH_3 R_2 = 	0,42	0,32	KF	I
R_1 = -CH_3 R_2 = 	0,30	0,23	KF	I

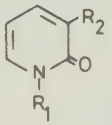
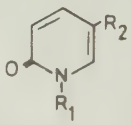
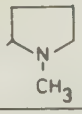
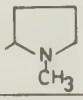
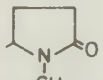
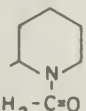
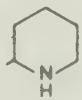
2. Gaschromatographie

Für die gaschromatographische Untersuchung der isomeren Pyridone aus der Oxidation der quartären Pyridiniumsalze des Nicotins, Cotinins und Anabasins eignete sich eine Siliconguminisäule von 6 ft Länge, mit der ausreichende Unterschiede der Retentionszeiten erzielt wurden. Als Lösungsmittel für die Substanzen diente dabei Aceton. Die Retentionszeiten wurden vom Lösungsmittelpeak an gerechnet.

Tabelle

Gaschromatographische Trennung der isomeren 1,3-disubstituierten Pyridone.

(Retentionszeiten in Minuten)

R_1 / R_2			Säulen = temp. °C	N_2-Durch= fluß ml/Min.
R_1= $-CH_3$ R_2= 	3,8	5,2	250	40
R_1= $-CH_2-CH_2$- R_2= 	27,6	29,6	250	40
R_1= $-CH_3$ R_2= 	10,6	13,6	250	40
R_1= $-CH_3$ R_2= 	15,3	22,4	250	40
R_1= $-CH_3$ R_2= 	5,0	6,3	250	35

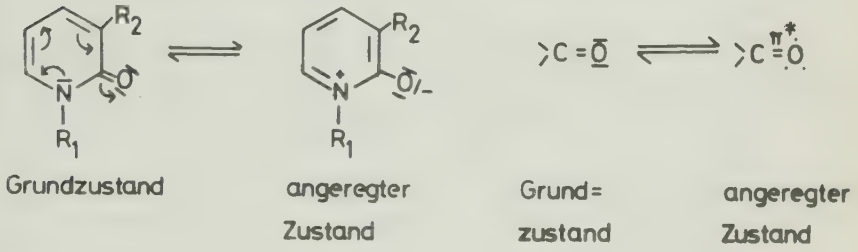
3. Ultraviolett-Spektroskopie

Die UV-Spektren von 3-substituierten 1-Methyl-pyridone zeigen zwei verschiedene maximale Absorptionsbanden [4]

a) bei 225-250 nm

b) bei 300-330 nm

Bei a) wird das Maximum durch Übergang eines π-Elektrons des Aethylenorbitals zum Carbonylorbital (Elektronen-Transfer) und bei b) durch Übergang eines Elektrons des einsamen Elektronenpaar (n) am Sauerstoff in das tiefste antibindende Orbital (π^*) der Carbonylgruppe des Pyridons verursacht.



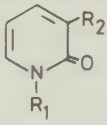
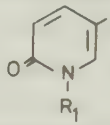
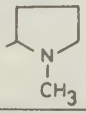
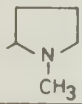
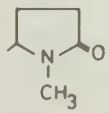
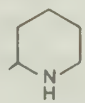
a) $\pi - \pi^*$ -Übergang (E.T.). b) $n - \pi^*$ -Übergang

Möhrle und Weber [4] konnten aufgrund unterschiedlicher E.T.-Banden und $n-\pi^*$ -Banden für die jeweiligen Pyridone eine Zuordnung treffen. Die Verschiebungen dieser Banden wurden durch elektronenziehende bzw. elektronenschiebende Effekte der Substituenten in 3-Stellung bewirkt. Da solche Effekte bei den in 3-Stellung befindlichen Substituenten der Pyridone aus Nicotin, Cotinin und Anabasin wenig ausgeprägt sind, beobachtet man für alle entsprechenden 2-Pyridon- und 6-Pyridon-Verbindungen fast gleiche E.T.- und $n-\pi^*$ -Banden. Eine Zuordnung dieser isomeren Pyridone mit Hilfe der UV-Spektroskopie ist daher nicht möglich. Für die 1-Phenylaethyl-Pyridone aus dem quartären Pyridiniumsalz des Nicotins gilt grundsätzlich das gleiche wie für die entsprechenden 1-Methyl-Pyridone.

Tabelle

Absorptionsmaxima der isomeren 1,3-disubstituierten Pyridone.

(Lösungsmittel: Methanol) (log ε -Werte)

R_1 / R_2				
	a) E.T.	b) $n\rightarrow\pi^*$	a) E.T.	b) $n\rightarrow\pi^*$
R_1 = $-CH_3$ 	232 (4.00)	305 (4.09)	232 (4.07)	306 (3.75)
R_1 = $-CH_2-CH_2$ 	231 (3.60) (Schulter)	307 (3.63)	233 (3.84)	307 (3.54)
R_1 = $-CH_3$ 	232 (4.31)	305 (3.92)	231 (3.77)	306 (3.84)
R_1 = $-CH_3$ 	230 (3.75)	305 (3.80)	232 (4.11)	305 (3.81)

VI. ZUORDNUNG DER REAKTIONSPRODUKTE AUS DER HEXACYANOFERRAT(III)-OXIDATION QUARTÄRER PYRIDINIUM-SALZE DES NICOTINS, COTININS UND ANABASINS

1. Infrarot-Spektroskopie

Vergleicht man die Lage der Carbonyl-Frequenzen im aromatischen Teil der isomeren Pyridone aus der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation der quartären Pyridiniumsalze des Nicotins, Cotinins und Anabasins, so fällt auf, daß bei den 2-Pyridonen eine Verschiebung der -C=O-Frequenzen zu kleineren Wellenzahlen um 15-20cm^{-1} gegenüber den 6-Pyridonen zu verzeichnen ist. Grund dafür ist offensichtlich einerseits die Möglichkeit einer innermolekularen Stabilisierung durch Resonanzeffekte des Substituenten in 3-Stellung mit der Carbonylgruppe, andererseits der Masseneffekt des Substituenten in 3-Stellung, der die Carbonylgruppe unmittelbar umgibt.

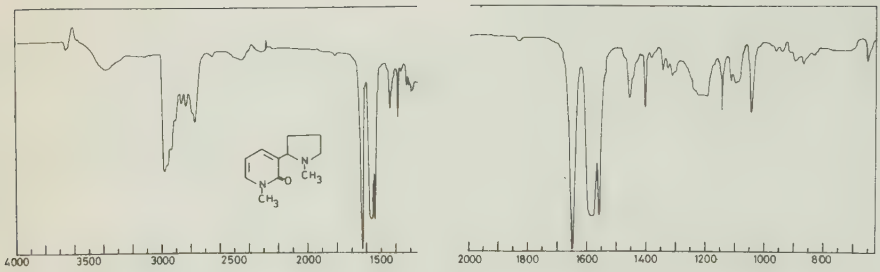


Abb. 1 IR-Spektrum von 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) (4) in $CHCl_3$

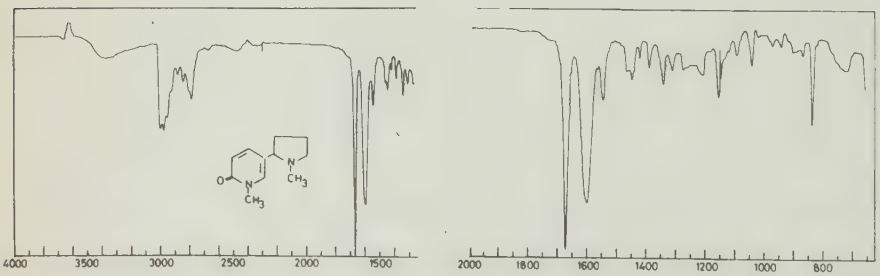


Abb. 2 IR-Spektrum von 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (5) in $CHCl_3$

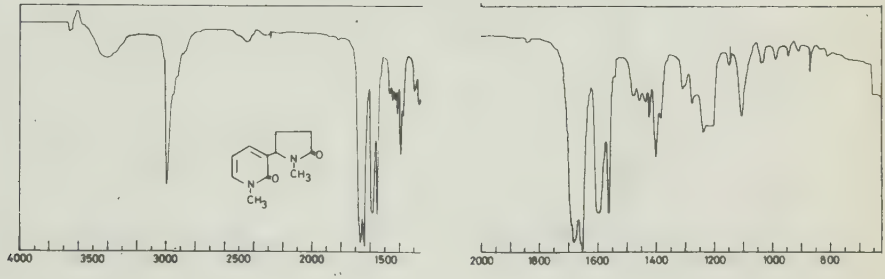


Abb. 3 IR-Spektrum von 1-Methyl-3-[1-methyl-5-oxo-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) (26) in $CHCl_3$

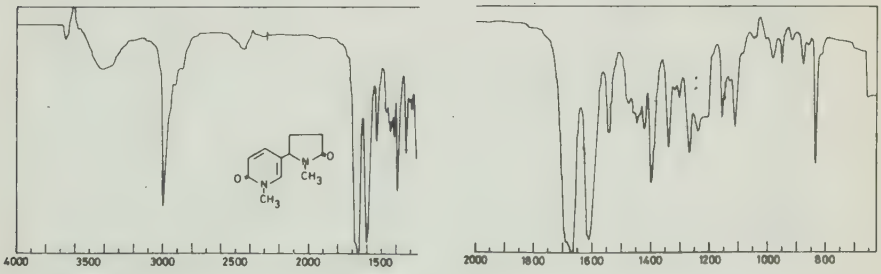
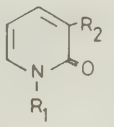
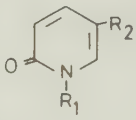
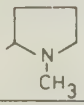
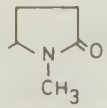
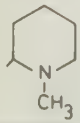


Abb. 4 IR-Spektrum von 1-Methyl-5-[1-methyl-5-oxo-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (27) in $CHCl_3$

Tabelle

Lage der Lactam-Carbonyl-Valenzschwingungen der isomeren 1,3-disubstituierten Pyridone (in cm^{-1}).

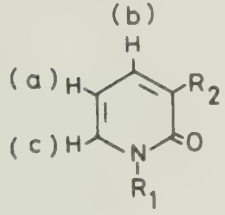
R_1 / R_2			$\Delta\nu$
R_1 = $-CH_3$; R_2= 	1650	1665	15
R_1 = $-CH_2-CH_2-$; R_2=	1650	1665	15
R_1 = $-CH_3$; R_2= 	1650	1660	10
R_1 = $-CH_3$; R_2= 	1660	1670	10

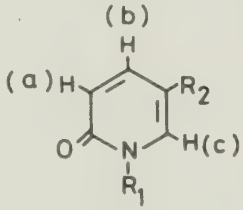
In der Tabelle sind die $\Delta\nu$-Werte für die Differenzen der Lactamcarbonyl-frequenzen der 2-Pyridone und 6-Pyridone aufgeführt, die in ihrer Größe ein ungefähres Maß für den Einfluß von Resonanz- und Masseneffekten darstellen.

2. Kernresonanz-Spektroskopie

Für eine eindeutige Zuordnung zur Reihe der 2- oder 6-Pyridone eignet sich am besten die Kernresonanz-Spektroskopie.

Die beiden Heteroaromaten weisen drei miteinander koppelnde Protonen (a), (b) und (c) auf, die Spektren vom ABX-Typus liefern.





Das Proton (a) befindet sich stets bei höherem Feld als die Protonen (b) und (c). Die chemische Verschiebung der Protonen (b) und (c) ist nur wenig verschieden und hängt von den Substituenten in 1-Stellung ab. Steht nämlich beim 2-Pyridon aus dem quartären Pyridiniumsalz des Nicotins für R_1 eine Phenylaethylgruppe an Stelle einer Methylgruppe, so erscheint das Proton (b) bei tieferem Feld als (c). Zuweilen unterscheiden sich die chemischen Verschiebungen der Protonen (b) und (c) so wenig, daß sich diese Signale teilweise überlappen.

Aus der Zahl der Kopplungen, sowie aus der Größe der Kopplungskonstante gelingt eine eindeutige Zuordnung der Konstitution der beiden isomeren Pyridone.

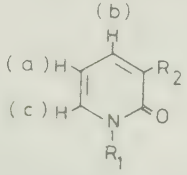
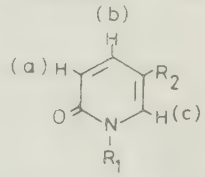
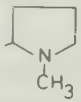
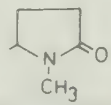
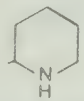
Beim 2-Pyridon spaltet das Proton (a) mit (b) und (c) durch eine jeweilige "ortho"-Kopplung zu je zwei Dubletts auf. Da die Kopplungskonstante $J_{ab} \backsimeq J_{ac}$ ist, erscheint für (a) ein angenähertes Triplett, was mithin auf diese Verbindungsklasse schließen läßt. Die Protonen (b) und (c) ergeben durch "ortho"-Kopplung mit (a) und durch

"meta"-Kopplung miteinander je zwei Quadrupetts.

Das Proton (a) des 6-Pyridons spaltet mit (b) zu einem Dublett und mit (c) zu einer "para"-Kopplung von nur höchstens 0,5Hz auf. Für diese Verbindungsklasse ist also die Aufspaltung von (a) in ein angenähertes Dublett charakteristisch. Die Protonen (b) und (c) ergeben je zwei Quadrupletts, wobei (c) infolge der schwachen long-range-Kopplung mit (a) als ein angenähertes Dublett erscheint.

Tabelle

Chemische Verschiebung in δ (obere Reihen) und Kopplungskonstanten in Hz (untere Reihen) der aromatischen Pyridonprotonen.

R_1 / R_2						
	(a)	(b)	(c)	(a)	(b)	(c)
R_1 = $-CH_3$	6,19	7,40	7,52	6,36	7,37	7,52
R_2 =  (DMSO d_6)	7,0	2,0	7,0	9	3	<0,5
R_1 = $-CH_2-CH_2-$	6,38	7,28	7,59	6,25	7,12	6,61
R_2 = (CD_3OD)	7,5	2,0	7,5	9	2,5	<0,5
R_1 = $-CH_3$	6,38	7,32	7,67	6,64	7,49	7,68
R_2 =  (CD_3OD)	7,0	2,0	7,0	9,5	2,5	<0,5
R_1 = $-CH_3$	6,13	7,42	7,44	6,28	7,37	7,42
R_2 =  (Aceton d_6)	7,0	2,0	6,5	7,0	2,5	0,5
	Jab	J bc	J ac	Jab	J bc	J ac

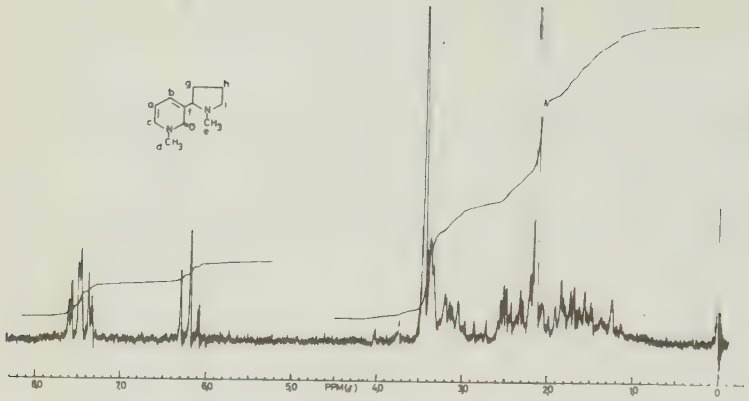


Abb. 5 NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) (4) in $DMSOd_6$

δ=6,19 für H_a; δ=7,40 für H_b; δ=7,52 für H_c; δ=3,43 für H_d; δ=2,12 für H_e; δ=3,20 - 1,10 für H_f - H_i

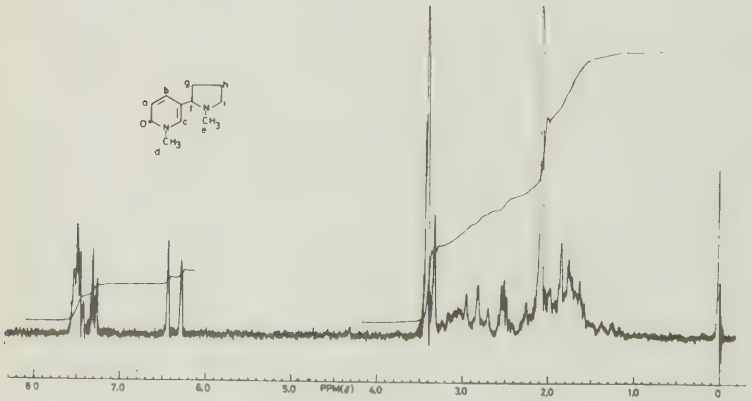


Abb.6 NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (5) in $DMSOd_6$

δ=6,36 für H_a; δ=7,37 für H_b; δ=7,52 für H_c; δ=3,40 für H_d; δ=2,08 für H_e; δ=3,22 - 1,15 für H_f - H_i

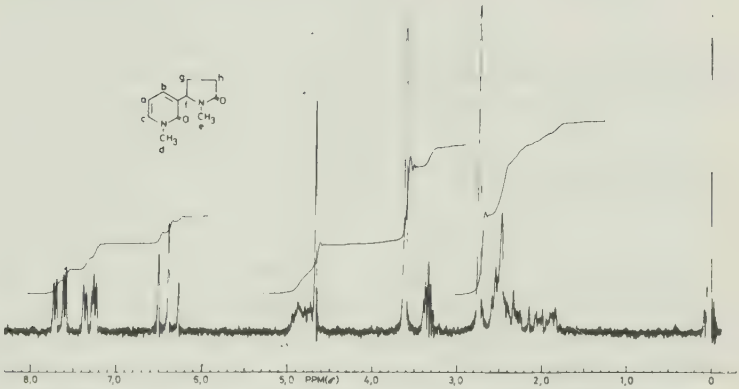


Abb. 7 NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-[1-methyl-5-oxo-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) (26) in CD_3OD

δ=6,38 für H_a; δ=7,32 für H_b; δ=7,67 für H_c; δ=3,61 für H_d; δ=2,72 für H_e; δ=4,81 für H_f; δ=2,46 - 1,80 für H_g u. H_h

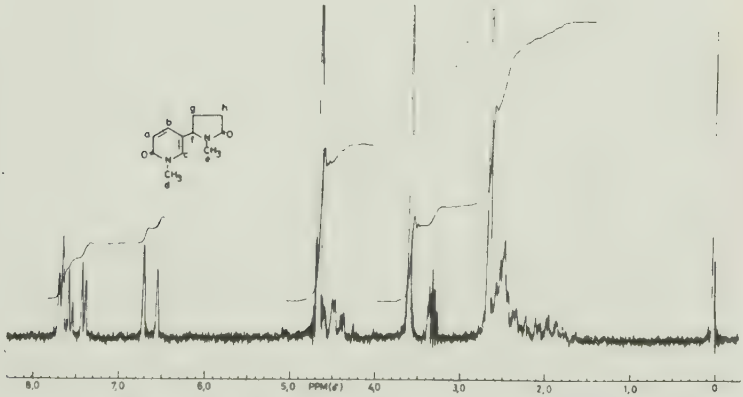


Abb. 8 NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-[1-methyl-5-oxo-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (27) in CD_3OD

δ=6,64 für H_a; δ=7,49 für H_b; δ=7,68 für H_c; δ=3,60 für H_d; δ=2,67 für H_e; δ=4,49 für H_f; δ=2,60 - 1,80 für H_g u. H_h

VII. ANALYTIK DER REAKTIONSPRODUKTE AUS DER CHROMSÄUREOXIDATION DER ISOMEREN 3-SUBSTITUIERTEN 1-METHYL-PYRIDONE

1. Papierchromatographie:

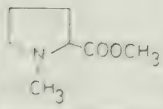
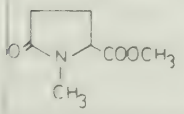
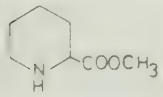
Zur papierchromatographischen Untersuchung der Aminocarbonsäuren eignet sich Whatman-Papier No. 1. Zur Sichtbarmachung der Substanzen wurde ein modifiziertes Dragendorff's Reagenz [38] verwendet. Nach dem Gegensprühen mit 0,1 n Schwefelsäure traten die Aminocarbonsäuren als orangefarbene Flecken auf grauem Hintergrund hervor. Die papierchromatographischen Untersuchungen wurden mit Hilfe authentischer Vergleichssubstanzen vorgenommen.

2. Gaschromatographie:

Für die gaschromatographischen Untersuchungen der Aminocarbonsäuremethylester eignete sich eine Silicongummisäule von 6 ft. Länge. Als Lösungsmittel für die Ester diente hierbei Chloroform. Die Retentionszeiten wurden vom Lösungsmittelpeak an gerechnet.

Tabelle

Retentionszeiten der verschiedenen Aminocarbonsäuremethylester.

	Saulentemp. °C	N_2-Durchfluß ml /Min.	Retentionszeiten in Minuten
	150	35	2,7
	150	35	2,1
	150	40	4,9

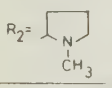
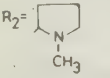
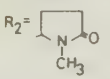
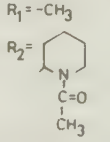
Die Untersuchungen wurden mit Hilfe authentischer Substanzen vorgenommen.

ERGEBNIS DER HEXACYANOFERRAT(III)-OXIDATION

Die Hexacyanoferrat(III)-Oxidation quartärer Pyridiniumsalze des Nicotins, Cotinins und Acetylanabasins wurden eingehend untersucht. Bei der Reaktion entstehen entgegen Angaben in der Literatur zwei isomere Verbindungen vom Typus des 2-Pyridons und des 6-Pyridons.

Tabelle

Reaktionsprodukte und Mengenverhältnis (in %) aus der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation quartärer Pyridiniumsalze des Nicotins, Cotinins und Acetylanabasins.

R_1 / R_2	Gesamt-Ausbeute		
R_1= -CH_3 	52	15	85
R_1= -CH_2-CH_2- 	29	20	80
R_1= -CH_3 	83	48	52
R_1= -CH_3 	71	30	70

Möhrle und Weber [4] berichteten, daß bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation quartärer 1-methylierter Pyridiniumsalze, die in 3-Stellung einen Substituenten mit geringem positiven E- und I-Effekt besaßen, stets beide

Pyridone gebildet wurden. Die vorliegende Arbeit unterstreicht diese Ergebnisse; denn die am Pyridinring in 3-Stellung befindlichen Reste 1-Methyl-pyrrolidin beim Nicotin, 1-Methyl-pyrrolidon-5 beim Cotinin und 1-Acetyl-piperidin beim Acetylanabasin dürften ebenfalls zu den Substituenten mit geringem positiven E- und I-Effekt zuzurechnen sein.

Bei den von Möhrle und Weber [4] für die Hexacyanoferrat(III)-Oxidation eingesetzten 1-methylierten Pyridiniumsalzen, die in 3-Stellung einen Substituenten mit geringem positiven Gesamteffekt aufwiesen, wurde stets das 2-Pyridon bevorzugt gebildet. Im Gegensatz jedoch hierzu tritt bei den quartären Salzen des Nicotins, Cotinins und Acetylanabasins das 6-Pyridon bevorzugt auf, wobei ein Austausch des Substituenten in 1-Stellung (Phenylaethylrest statt Methylrest) erwartungsgemäß keine wesentliche Veränderung des Mengenverhältnisses der isomeren Pyridone bewirkt. Wie bei den von Möhrle und Weber [4] beschriebenen Pyridiniumsalzen ist auch hier die Pseudobasenbildung am C-2 und C-6 der erste Schritt für die Dehydrierung zum Pyridon. Die Dehydrierung wird an demjenigen C-Atom begünstigt, an dem eine leichtere Hydrid-Ion-Elimination erfolgt, die von der Stärke des elektromeren und induktiven Effektes des Substituenten in 3-Stellung abhängt. Ein positiver Gesamteffekt fördert die Bildung des 2-Pyridons.

Da Nicotin, Cotinin und Acetylanabasin große raumerfüllende Reste in 3-Stellung aufweisen, kommt zu dem positiven Gesamteffekt noch ein sterischer hinzu. Dieser ist offensichtlich dominant und erschwert die Annäherung des Dehydrierungsreagenzes am C-2 so, daß eine niedrigere Rate an 2-Pyridon verständlich wird.

Vergleicht man die Mengenverhältnisse der aus den vorliegenden Pyridiniumsalzen gebildeten isomeren Pyridone, so stellt man fest, daß der Anteil an Pyridon-(2) in der Reihenfolge Cotinin, Anabasin und Nicotin abnimmt. Gleich-

zeitig ist hiermit ein Absinken der Gesamausbeute zu verzeichnen. Die Hexacyanoferrat(III)-Oxidation verläuft somit beim quartären Cotinin am schnellsten, beim monoquartären Nicotin am langsamsten. Für die erschwerte Hydrid-Ion-Eliminierung am C-2 des monoquartären Nicotins im Vergleich zu den anderen Verbindungen kann ein sterischer Effekt allein nicht verantwortlich sein. Zweifellos besteht in der 2-Pseudobasenform des Nicotinderivats eine relativ starke intramolekulare Wasserstoffbrücke zum basischen Pyrrolidinstickstoff, die diese Spezies stabilisiert und sowohl die Ablösung des Protons aus der Pseudobase, als auch die Annäherung des Hexacyanoferrat(III)-Komplexes, entsprechend dem Reaktionsmechanismus von Abramovitch und Vinutha [10], zusätzlich erschwert.
Die 6-Pseudobasenform ist aber praktisch unbeeinflußt und kann daher normal dehydriert werden, infolgedessen sind bei der Dehydrierung der monoquartären Nicotiniumsalze die Quoten an Pyridon-(2) am niedrigsten.

Beim Acetylanabasin dürfte eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen der Pseudobase und dem Säureamidsauerstoff des 1-Acetyl-piperidin-Restes infolge des dann gebildeten großen achtgliedrigen Ringes, wenn überhaupt vorhanden, so nur sehr schwach sein, was sich im Vergleich zum Nicotin durch eine höhere Rate an Pyridon-(2) manifestiert. Daß beim Acetylanabasin die Rate an Pyridon-(2) dennoch niedriger als beim Cotinin liegt, ist auf die größere Raumerfüllung des 1-Acetyl-piperidin-Restes gegenüber der planaren 1-Methyl-pyrrolidon-Komponente beim Cotinin zurückzuführen. Auch der Pyrrolidonring des Cotinins weist einen Orthoeffekt auf, jedoch ist hier bezüglich der Pseudobase eine intramolekulare Wasserstoffbrücke infolge der geringen Elektronendichte am Säureamidstickstoffatom mit Sicherheit nicht möglich.
Zusammenfassend kann man sagen, daß nicht nur - wie

bisher angenommen - gegensätzliche elektromere und induktive Effekte, sondern auch ganz entscheidend sterische Einflüsse des Substituenten in 3-Stellung den Reaktionsablauf bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation quartärer Pyridiniumsalze bestimmen. Weist dieser Substituent einen Orthoeffekt sowie ein Atom mit Elektronendonatoreigenschaften auf, so kann noch zusätzlich durch Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbindung bei der als Zwischenstufe formulierten Pseudobase das Mengenverhältnis der strukturisomeren Pyridone beeinflußt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

1-Methyl-nicotiniumjodid wurde mit Hexacyanoferrat(III) in alkalischer Lösung oxidiert. Entgegen den Angaben in der Literatur resultierte kein einheitlisches Reaktionsprodukt. Nach Ausarbeitung analytischer und präparativer Trennverfahren konnten zwei stellungsisomere Pyridone gewonnen werden. Die Zuordnung zum 2- bzw. 6-Pyridon-Typ war aufgrund der Kernresonanzspektren möglich.
Zum endgültigen Strukturbeweis wurden die beiden isomeren Pyridone über die isomeren Aminonicotinverbindungen synthetisiert und mit den Oxidationsprodukten verglichen. Der oxidative Abbau zu den entsprechenden Chlornicotinsäuren ergab die Widerlegung der Karrer'schen These.
Das mengenmäßige Verhältnis der Nicotinpyridone zueinander bei der Hexacyanoferrat(III)-Oxidation war überraschend und mit den bisherigen Ansichten über die Steuerung des Reaktionsverlaufs durch elektronische Effekte nicht zu erklären. Deshalb wurden in 1- und 3-Stellung substituierte Pyridiniumverbindungen mit Substituenten verschiedener räumlicher Größe und unterschiedlicher Basizität eingesetzt. Die entstandenen Pyridone wurden getrennt, in ihrer Konstitution zugeordnet und das Gesamtreaktionsprodukt gaschromatographisch quantitativ erfaßt. Dabei zeigte sich, daß nicht nur induktive und elektromere Faktoren die Produktverteilung beeinflussen, sondern bei raumerfüllenden Substituenten sterische Faktoren dominant werden. Zusätzlich üben Wechselwirkungen zwischen Pseudobase und Substituenten eine weitere Steuerungsfunktion aus. Unter Einbeziehung dieser Faktoren kann der Reaktionsverlauf an 3-substituierten Pyridiniumverbindungen nunmehr allgemein erklärt werden.
Der Abbau der die optisch aktiven Zentren enthaltenden 3-Substituenten von verschiedenen Nicotinalkaloide

führte zur Kenntnis der entsprechenden Carbonsäuren und ihrer Folgeprodukte.
Durch eine spezifische Synthese der (-)Hygrinsäure konnte außerdem gesichert werden, daß die Hexacyanoferrat(III)-Oxidation quartärer Pyridiniumsalze keine Racemisierung am optisch aktiven C-Atom nach sich zieht. Hieraus läßt sich folgern, daß diese Oxidation auch für stereochemische Untersuchungen optisch aktiver, 3-substituierter Pyridinverbindungen geeignet ist.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Vorbemerkungen

Schmelzpunkte:
Die Schmelzpunkte wurden mit dem Linström-Gerät ermittelt und unkorrigiert angegeben.

UV-Spektren:
Die Messungen erfolgten mit dem Zeiss-Spektral-Photometer PMQ II in 1mm Quarzküvetten. Als Lösungsmittel wurde acetonfreies Methanol verwendet.

Spezifische Drehung:
Die spezifische Drehung der optisch aktiven Substanzen wurde mit dem Perkin-Elmer 141 Polarimeter in den angegebenen Lösungsmitteln bei Natriumlicht gemessen.

IR-Spektren:
Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte im Perkin-Elmer-Spektrophotometer 237 (in KBr bzw. $CHCl_3$).

NMR-Spektren:
Die Messungen wurden mit einem Variangerät A 60A bei 60 MHz in den angegebenen Lösungsmitteln durchgeführt. Als innerer Standard diente TMS. Die chemischen Verschiebung wird in ppm nach der δ-Skala angegeben.

Gaschromatographie:
Die gaschromatographischen Untersuchungen erfolgten mit einem Gerät von Hewlett-Packard, Modell 5750, mit gepackten Säulen und Flammenionisationsdetektor. Als Trägergas diente Stickstoff.

Elementaranalyse:

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz, Kronach/Ofr. und die Stickstoffbestimmungen im Pharmazeutischen Institut der FU Berlin mit dem Nitrogen Analyzer Coleman durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie:

Für die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wurden Kieselgel-Fertigplatten 60 F_{254} (Merck) von der Größe 20 x 20cm verwendet. Die Laufstrecke betrug 15cm. Verwendung fanden die Fließmittel I-VI; die angegebenen Verhältnisse sind Volumenverhältnisse.

I: Aceton / Petrolaether / Ammoniak;konz. 10 / 4 / 1
II: Aceton / Methanol / Ammoniak;konz. 10 / 4 / 1
III: Cyclohexan / Tetrachlorkohlenstoff/ Dioxan/ Isopropanol / Ammoniak;konz. 1 / 1 / 3 / 3 / 2
IV: Isopropanol / Chloroform / Ammoniak;konz. 45 / 45 / 10
V: Isopropanol / Chloroform / ges. SO_2-Wasser 10 / 2 / 1
VI: Chloroform / Aceton / Tetrachlorkohlenstoff / Ammoniak;konz. 2 / 4 / 2 / 1

Papierchromatographie:

Für die papierchromatographischen Untersuchungen eignete sich Whatman-Papier No. 1
Verwendung fand Fließmittel VII.
VII: Butanol / Aethanol / Wasser 5 / 5 / 2

A I

1. Darstellung von 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridiniumjodid (3)

64,8g (0,4 Mol) (-)Nicotin und 76,4g einer 67proz. wäßrigen Jodwasserstoff-Lösung wurden in 600ml Aethanol unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Zur siedenden Lösung wurden in kleinen Anteilen 150g Methyljodid hinzugegeben und vier Std. weiter unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten erstarrte das Produkt zu einem Kristallbrei, der abgesaugt und zweimal aus Methanol umkristallisiert wurde.
Nach Trocknung wurde das Kristallisat in Wasser gelöst, mit Natriumcarbonat bis zur alkalischen Reaktion versetzt und anschließend die wäßrige Lösung mit Chloroform mehrmals ausgeschüttelt. Der nach dem Abziehen des Chloroforms aus den Extrakten verbleibende Rückstand wurde getrocknet. Schwach gelbe Kristalle; löslich in Aethanol und Chloroform; schwer löslich in Aceton und Benzol; unlöslich in Aether.
Schmp. 164°C (Aethanol/Aether); Lit. [7] 164°C
Ausbeute: 77g (64% d. Th.)

$C_{11}H_{17}N_2J$ (304,2) Ber.: C 43,42 H 5,63 N 9,21
Gef.: C 43,63 H 5,66 N 9,26

2. Hexacyanoferrat(III)-Oxidation von (3):
(-)1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) (4)
und (-)1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (5)

30,4g (0,1 Mol) 3 wurden in 30ml Wasser gelöst, gekühlt und unter kräftigem Rühren mit je einer Lösung von 33g (0,1 Mol) Kaliumhexacyanoferrat(III) in 75ml Wasser und 19g Natriumhydroxid in 40ml Wasser in kleinen Anteilen versetzt, so daß die Temperatur während der Zugabe nicht über +5°C anstieg. Nach Hinzufügen von weiteren 33g (0,1 Mol) Kaliumhexacyanoferrat(III) in 75ml Wasser unter den gleichen Bedingungen wurde noch eine Std.

unter Kühlung weiter gerührt und die Reaktion durch dreistündiges Rühren bei Raumtemperatur vervollständigt. Anschließend wurde die Lösung mit Methylenchlorid 48 Std. perforiert. Nach Trocknung über Kaliumcarbonat wurde das Methylenchlorid abdestilliert und der Rückstand i. Vak. bei 1,5 Torr destilliert. Schwach gelbes, teilweise kristallines Produkt.
Sdp. $_{1,5}$ 70-148°C ziehend.

3. Abtrennung des Nicotins von 4 und 5

Das Destillat von 2. bestehend aus 1 , 4 und 5 wurde einer 14 std. Wasserdampfdestillation unterworfen, wobei Nicotin als wasserdampfflüchtige Komponente vollständig entfernt werden konnte. Der verbliebene Rückstand wurde mit Natriumcarbonat gesättigt und mit Methylenchlorid 48 Std. perforiert. Nach Trocknung über Kaliumcarbonat wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand bei 1,5 Torr destilliert.
Farbloses, teilweise kristallines Produkt.
Sdp. $_{1,5}$ 118-148°C
Ausbeute: 9,8g (52% d. Th.)

4. Trennung von 4 und 5

a) 9,8g Destillat bestehend aus 4 und 5 wurden in 200ml Wasser gelöst und unter Kühlung tropfenweise mit 70proz. Perchlorsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Die Lösung wurde mit je 1l Chloroform dreimal 24 Std. perforiert.
b) Die vereinigten Chloroformextrakte wurden ohne vorherige Trocknung filtriert und i. Vak. bis zur Trübung (nicht zur Trockne!) eingeengt. Anschließend wurde Aethanol bis zur Auflösung der Trübung hinzugegeben und mit Aether angefällt. Die über Nacht ausgefallenen Kristalle wurden vom Lösungsmittel befreit und in 100ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit wenigen Tropfen 70proz. Perchlorsäure versetzt und mehrmals mit Chloro-

form ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden anschließend i. Vak. bis zur Trübung eingeengt, Aethanol bis zur Auflösung der Trübung hinzugegeben und mit Aether angefällt. Das auf diese Weise erhaltene Perchlorat wurde durch Umkristallisation aus Isopropanol gereinigt. (Charakterisierung siehe 5.)
Zur Freisetzung der Base wurde das Perchlorat in Wasser gelöst, mit Natriumcarbonat bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknung über Kaliumcarbonat wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand bei 1,5 Torr im Kugelrohr destilliert. Das Destillat bestand aus reinem 4 .

c) Die bei a und b vom Chloroform abgetrennten perforierten wäßrigen Lösungen wurden mit Natriumcarbonat bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknung über Kaliumcarbonat wurde das Lösungsmittel vertrieben und der Rückstand bei 1,5 Torr destilliert. Das Destillat wurde aus Petrolaether(40-60°) umkristallisiert. Das kristalline Produkt bestand aus reinem 5 .

(-)1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2)(4)
Farblose, an der Luft sehr unbeständige, viskose Flüssigkeit; leicht löslich in Wasser, Aethanol, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform; löslich in Petrolaether(40-60°).
Sdp. $_{1,5}$ 118°C
IR-Spektrum ($CHCl_3$):
ν-CO-N< = 1650cm^{-1}
ν-C=C- (arom.) = 1560cm^{-1}
= 1585cm^{-1}
$[\alpha]_D^{20}$ = -84,3°
c = 1,468 (Wasser)
Rf = 0,54 (Fließm. I)
UV-Spektrum (Methanol):
λ_{max}: 232nm (log ε 4,00); 305nm (log ε 4,09)

(-)1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (5)

Farblose, an der Luft unbeständige Kristalle; leicht löslich in Wasser, Aethanol, Benzol und Chloroform; wenig löslich in Petrolaether(40-60°)

Schmp. 81°C (Petrolaether 40-60°); Lit.[2] 85°C

IR-Spektrum ($CHCl_3$):

ν-CO-N< = 1665cm^{-1}

ν-C=C- (arom.) = 1540cm^{-1}

= 1595cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$ = -59,2°

c = 1,468 (Wasser)

Lit. [3] -55,8°

Rf = 0,41 (Fließm. I)

UV-Spektrum (Methanol):

λ_{max}: 232nm (log ε 4,07); 307 (log ε 3,75)

5. Darstellung der Perchlorate von 4 und 5

Die reinen Substanzen wurden in der 20fachen Menge Aethanol gelöst und tropfenweise unter guter Kühlung mit 70proz. wäßriger Perchlorsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Fiel das betreffende Perchlorat nicht gleich aus, wurde mit Aether angefällt. Die Lösung wurde über Nacht in den Kühlschrank gestellt, und anschließend wurden die Kristalle vom Lösungsmittel befreit und umkristallisiert.

Perchlorat von (-)1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) (4)

Löslich in Chloroform und Methanol; unlöslich in Aether.

Schmp. 115°C (Isopropanol)

$[C_{11}H_{17}N_2O]ClO_4$ (292,7)

IR-Spektrum (KBr):

ν$\overset{+}{>}$NH = 2750cm^{-1}

ν-CO-N< = 1645cm^{-1}

ν-C=C- (arom.) = 1565cm^{-1}

= 1580cm^{-1}

Ber.: C 45,19 H 5,90 N 9,58

Gef.: C 45,31 H 5,92 N 9,60

Perchlorat von (-)1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (5)

Schwer löslich in Chloroform; unlöslich in Aether.

Schmp. 253-255°C (Aethanol)

$[C_{11}H_{17}N_2O]ClO_4$ (292,7)

IR-Spektrum (KBr):

$\nu \overset{+}{>}NH$	= 2700cm^{-1}	Ber.:	C 45,19	H 5,90	N 9,58
ν-CO-N<	= 1665cm^{-1}	Gef.:	C 45,38	H 5,88	N 9,48
ν-C=C- (arom.)	= 1545cm^{-1}				
	= 1590cm^{-1}				

A II

Darstellung und Trennung von 2-Amino-3[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridin (7) und 2-Amino-5-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridin (8)

100g über KOH getrocknetes und frisch destilliertes Nicotin wurden in 200ml trockenem Xylol gelöst, mit 50g Natriumamid versetzt und das Gemisch unter Rückfluß und Rühren im Ölbad 5 Std. auf 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt vorsichtig auf Eis gegossen, die Reaktion des Natriumamids abgewartet und danach Salzsäure im Überschuß hinzugegeben, die wäßrige Schicht abgetrennt, mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt, mit Natriumcarbonat gesättigt und mehrmals mit Aether extrahiert. Den nach dem Abziehen des Aethers verbliebenen Rückstand versetzte man mit Wasser und ließ über Nacht stehen, wobei das rohe 7 kristallin anfiel. Das Produkt mußte noch zweimal aus Wasser umkristallisiert werden. Zur Verbesserung der Ausbeute an 7 konnte der nach der Umkristallisation verbliebene Teer mehrmals mit Wasser ausgekocht werden.

Die vom rohen 7 abgetrennte wäßrige Lösung wurde nach Sättigung mit Kaliumcarbonat mit Aether ausgeschüttelt und der Rückstand der über Kaliumcarbonat getrockneten und i. Vak. eingedampften Aetherextrakte bei 12 Torr fraktioniert destilliert.
Die bis 150°C erhaltenen Fraktionen konnten zur weiteren Gewinnung von 7 aus Wasser umkristallisiert werden.
Die zwischen 160 und 170°C erhaltene Fraktion wurde in Aethanol gelöst und mit Chlorwasserstoff gesättigt. Der nach dem Eindampfen der aethanolischen Lösung verbliebene Rückstand wurde aus Aethanol umkristallisiert.

Zur Freisetzung der Base mußte das Hydrochlorid in Wasser gelöst, mit Natriumcarbonat gesättigt und mit Aether ausgeschüttelt werden. Nach Trocknung über Kaliumcarbonat wurde der Aether abgezogen und der Rückstand bei 12 Torr und 167°C destilliert. Das Destillat bestand aus reinem 8 .

2-Amino-3[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridin (7)
Farblose Kristalle, leicht löslich in Aethanol, Aether und Chloroform; löslich in Ligroin; wenig löslich in Wasser.
Schmp. 121-123°C (Wasser); Lit.[39] 125°C
Ausbeute: 28g (25% d. Th.)
IR-Spektrum ($CHCl_3$):

ν-NH_2	= 3270cm^{-1}
	= 3465cm^{-1}
ν-C=C- (arom.)	= 1585cm^{-1}
	= 1610cm^{-1}

Rf = 0,69 (Fließm. II)
In allen übrigen Eigenschaften stimmte die Verbindung mit denen der bei [39] beschriebenen überein.

Perchlorat von 2-Amino-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridin (7)
Darstellung: Analog A I 5
Schmp. 245-247°C (Aethanol)
$[C_{10}H_{17}N_3]2ClO_4$ (378,2) Ber.: C 31,79 H 4,53 N 11,11
Gef.: C 32,05 H 4,70 N 11,22

39) A. E. Tschitschibabin u. C. A. Buholz, J. Russ. phys.-chem. Soc. 50 , 548 (1920)

2-Amino-5-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridin (8)

Farblose Kristalle, leicht löslich in Aethanol, Aether und Chloroform; löslich in Wasser und Ligroin.

Schmp. 66°C (Ligroin); Lit.[15] 66°C

Ausbeute: 43g (39% d.Th.)

IR-Spektrum ($CHCl_3$):

ν-NH_2 = 3400cm^{-1}
= 3500cm^{-1}
ν-C=C- (arom.) = 1570cm^{-1}
= 1615cm^{-1}

Rf = 0,55 (Fließm. II)

In allen übrigen Eigenschaften stimmt die Verbindung mit denen der bei[15] beschriebenen überein.

Perchlorat von 2-Amino-5-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridin (8)

Darstellung: Analog A I 5

Schmp. 180°C (Aethanol/Aether)

$[C_{10}H_{17}N_3]2ClO_4$ (378,2) Ber.: C 31,79 H 4,53 N 11,11
Gef.: C 31,87 H 4,48 N 11,21

α1. Darstellung von 2-Hydroxy-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridin (9)

Zu einer Lösung von 3,5g 7 in 40ml 5proz. Schwefelsäure und 4g konz. Salzsäure wurde eine Lösung von 16,6g Natriumnitrit in 20ml Wasser in kleinen Anteilen unter gutem Umrühren im Laufe von 4 Std. zugesetzt. Danach wurde die Lösung auf 50°C erwärmt, mit Natriumcarbonat neutralisiert und eingedampft. Den trockenen Rückstand zog man mehrmals mit kochendem Ligroin aus, engte die vereinigten Extrakte bis zur schwachen Trübung ein und stellte zur Kristallisation beiseite. Farblose Kristalle, leicht löslich in Wasser und Aceton, löslich in Ligroin.

Schmp. 119-120°C (Ligroin); Lit.[39] 121-123°C

Ausbeute: 1,5g (43% d. Th.)

IR-Spektrum (KBr):
ν-NH-Val , -OH-Val = 2500-3000cm^{-1} (breit)
ν-CO-NH- = 1640cm^{-1}
ν-C=C- (arom.) = 1555cm^{-1}
= 1615cm^{-1}
Rf = 0,58 (Fließm. III)
UV-Spektrum (Methanol):
λ_{max}: 230nm (log ε 3,84); 303nm (log ε 3,58)

Perchlorat von 2-Hydroxy-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridin (9)
Darstellung: Analog A I 5
Schmp. 211-213°C (Aethanol)
$[C_{10}H_{15}N_2O]ClO_4$ (278,7)
Ber.: C 43,11 H 5,42 N 10,06
Gef.: C 43,21 H 5,64 N 10,12
IR-Spektrum (KBr):
ν-NH-Val ; -OH-Val = 2500-3100cm^{-1} (breit)
ν-CO-NH- = 1645cm^{-1}
ν-C=C- (arom.) = 1565cm^{-1}
= 1615cm^{-1}

2. Versuch zur Darstellung von 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) 4a

a) 1,5g 9 wurden in 20ml Aethanol gelöst. Nach Zugabe von 2g 67proz. wäßriger Jodwasserstoff-Lösung wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand zweimal aus Aethanol/Aether umkristallisiert. Das auf diese Weise erhaltene und getrocknete Produkt (2g) wurde in 50ml Methyljodid suspendiert und 7 Std. bei 110°C im Bombenrohr erhitzt. Der nach dem Abdestillieren des Methyljodids verbliebene Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit Natriumcarbonat gesättigt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Aus dem Rückstand der zuvor über Kaliumcarbonat getrockneten und anschließend eingedampften Methylenchloridlösung konnte 4a weder

isoliert noch nachgewiesen werden.

b) Eine Wiederholung des Ansatzes unter Zusatz von 5ml Methanol zur Lösung des Methyljodids und anschließende Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 150°C ergab ebenfalls kein 4a .

3. Darstellung von 2-Hydroxy-5-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridin (10)

Analog a1 aus 8

Farblose Kristalle, leicht löslich in Aceton, Aethanol und Chloroform; löslich in Wasser und Ligroin.

Schmp. 103°C (Ligroin); Lit.[15] 103-104°C

Ausbeute: 1,9g (63% d.Th.) ausgehend von 3,5g 8

IR-Spektrum (KBr):

ν-NH-Val; -OH-Val = 2500-3200cm^{-1} (breit)

ν-CO-NH- = 1655cm^{-1}

ν-C=C- (arom.) = 1545cm^{-1}

= 1615cm^{-1}

Rf = 0,52 (Fließm. III)

UV-Spektrum (Methanol):

λ_{max}: 230nm (logε 4,04); 305nm (logε 3,68)

Perchlorat von 2-Hydroxy-5-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridin (10)

Darstellung: Analog A I 5

Schmp. 164-165°C (Aethanol/Aether)

$[C_{10}H_{15}N_2O]ClO_4$ (278,7)

Ber.: C 43,11 H 5,42 N 10,06

Gef.: C 43,35 H 5,32 N 10,13

IR-Spektrum (KBr):

ν-NH-Val ; -OH-Val = 2500-3300cm^{-1} (breit)

ν-CO-NH- = 1675cm^{-1}

ν-C=C- (arom.) = 1610cm^{-1}

= 1635cm^{-1}

4. Darstellung von 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (5a) aus 10

Analog A II α 2a

Ausbeute: 0,8g (39% d. Th.) ausgehend von 1,9g 10

$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$; c = 1,468 (Wasser)

In allen anderen Daten identisch mit 5 .

Perchlorat von 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (5a)

Darstellung: Analog A I 5

Schmp. 258-260°C (Aethanol)

$[C_{11}H_{17}N_2O]ClO_4$ (292,7)

Ber.: C 45,19 H 5,90 N 9,58

Gef.: C 45,48 H 5,75 N 9,48

In allen anderen Daten identisch mit dem Perchlorat von 5 .

β1. Darstellung von 1-Methyl-2-amino-3[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridiniumjodid-hydrojodid (11)

35,6g (0,2 Mol) 7 und 38,2g 67proz. wäßrigen Jodwasserstoff-Lösung wurden in 350ml Aethanol unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Zur siedenden Lösung wurden 150g Methyljodid in kleinen Anteilen hinzugegeben und 6 Std. weiter gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur konnte die Reaktionslösung mit Aether angefällt und zur Kristallisation über Nacht kaltgestellt werden.

Schwach gelbe Kristalle, löslich in Methanol und Aethanol.

Schmp. 255-257°C (Aethanol)

Ausbeute: 64g (72% d. Th.)

$[C_{11}H_{18}N_3]J \cdot HJ$ (447,1)

Ber.: C 29,52 H 4,28 N 9,40

Gef.: C 29,44 H 4,25 N 9,34

2. Darstellung von 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2)(4a) aus 11

44,7g (0,1 Mol) 11 wurden mit 28g Kaliumhydroxid 24 Std. in 200ml Wasser unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionslösung wurde mit Kaliumcarbonat gesättigt und mit Aether ausgeschüttelt. Das nach dem Abdestillieren des Aethers verbliebene Produkt löste man in 500ml Wasser und unterwarf es zur Entfernung des Nebenproduktes 7 einer 8-stündigen Wasserdampfdestillation. Der Rückstand wurde mit Natriumcarbonat gesättigt, mit Petrolaether (40-60°) ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Das ölige Produkt konnte über das Perchlorat gereinigt werden.
Zur Freisetzung der Base wurde das Perchlorat in Wasser gelöst, mit Natriumcarbonat gesättigt, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand der eingedampften Methylenchloridlösung bei 118°C und 1,5 Torr destilliert. Das Destillat bestand aus reinem 4a
Ausbeute: 6,2g (32% d. Th.)

$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ c = 1,468 (Wasser)

In allen anderen Daten identisch mit 4 .

Perchlorat von 1-Methyl-3[1-methyl-pyrrolidyl-(2)] -pyridon-(2) (4a)
Darstellung: Analog A I 5
Schmp. 145-147°C (Isopropanol)
$[C_{11}H_{17}N_2O]ClO_4$ (292,7)
Ber.: C 45,19 H 5,90 N 9,58
Gef.: C 45,14 H 5,93 N 9,35
IR-Spektrum (KBr): Die Banden unterschieden sich von denen des Perchlorats von 4 durch unterschiedliche Intensität (besonders im Fingerprint-Bereich)

3. Darstellung von 1-Methyl-2-amino-5-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridiniumjodid-hydrojodid (12)

Analog A II β 1 aus 8
Schwach gelbe Kristalle, löslich in Methanol, schwer löslich in Aethanol.
Schmp. 274-276°C (Methanol)
Ausbeute: 68g (76% d. Th.) ausgehend von 35,6g 8
$[C_{11}H_{18}N_3]J \cdot HJ$ (447,1)
Ber.: C 29,52 H 4,28 N 9,40
Gef.: C 29,65 H 4,19 N 9,36

4. Darstellung von 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (5a) aus 12

44,7g (0,1 Mol) 12 wurden mit 28g Kaliumhydroxid in 100ml Wasser 24 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Kaliumcarbonat gesättigt und mit Aether ausgeschüttelt. Die aetherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand bei 148°C und 1,5 Torr destilliert. Die weitere Reinigung konnte über das Perchlorat erfolgen.
Zur Freisetzung der Base wurde das Perchlorat in Wasser gelöst, mit Natriumcarbonat gesättigt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Der nach dem Eindampfen der über Natriumsulfat getrockneten Lösung verbliebene Rückstand bestand aus reinem 5a .
Ausbeute: 7,8g (41% d. Th.)
$[\alpha]_D^{20} = 0°$ c = 1,468 (Wasser)
In allen anderen Daten identisch mit 5 .

Perchlorat von 1-Methyl-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (5a)
Darstellung: Analog A I 5
Schmp. 258-260°C (Aethanol)
$[C_{11}H_{19}N_2O]ClO_4$ (292,7)
Ber.: C 45,19 H 5,90 N 9,58
Gef.: C 45,40 H 5,69 N 9,56
In allen anderen Daten identisch mit dem Perchlorat von 5 .

A III

α 1. Oxidativer Abbau von 4 : 2-Chlor-pyridin-3-carbonsäure (15)

3,8g (0,02 Mol) 4 wurden mit 5g Phosphorpentachlorid 4Std. im Ölbad auf 150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen löste man das Reaktionsprodukt in heißem Aethanol, gab überschüssige Kalilauge hinzu und schüttelte mit Aether aus. Die Aetherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand bei 1,0 Torr destilliert.
Das Destillat wurde unter Umrühren in kleinen Anteilen mit 1l 2proz. Kaliumpermanganat-Lösung versetzt. Nach zweistündigem Erhitzen auf dem Wasserbad entfärbte man die Lösung mit wenig Methanol, filtrierte vom Braunstein ab und engte auf ca. 20ml ein. Nach dem Abkühlen mußte vom Natriumsulfat abfiltriert und mit Salzsäure auf den isoelektrischen Punkt eingestellt werden. Die hierbei ausgefallene Substanz wurde von der Lösung abgetrennt und umkristallisiert. Farblose Kristalle, wenig löslich in Aceton, Methanol und Wasser.
Schmp. 192-193°C (Wasser);(Bestimmung in zugeschmolzener Kapillare unter schnellem Erwärmen); Lit.[15] 193°C
Ausbeute: 0,3g (10% d. Th.) ausgehend von 3,8g 4
IR-Spektrum (KBr):
ν-CO-OH = 1720cm^{-1}
ν-C=C- (arom.) = 1580cm^{-1}
Rf = 0,54 (Fließm. V)
In allen Daten mit authentischer Substanz identisch. Ein Mischschmp. zeigte keine Depression.

2. Oxydativer Abbau von 5 : 2-Chlor-pyridin-5-carbonsäure (16)

Analog A III α 1
Farblose Kristalle, löslich in Aceton und Methanol, wenig löslich in Wasser.
Schmp. 197-198°C (Wasser); (Bestimmung in zugeschmolzener Kapillare unter schnellem Erwärmen); Lit.[15)40)] 199°C

40) H.v. Pechmann u. W. Welsh, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 2384 (1884)

Ausbeute: 0,8g (25% d. Th.) ausgehend von 3,8g 5
IR-Spektrum (KBr):
ν-CO-OH = 1680cm^{-1}
ν-C=C- (arom.) = 1580cm^{-1}
Rf = 0,57 (Fließm. V)
In allen Daten mit authentischer Substanz identisch.
Ein Mischschmp. zeigte keine Depression.

3. Darstellung von 2-Chlor-pyridin-5-carbonsäure (16)

6,4g (0,05 Mol) 2-Chlor-5-methyl-pyridin wurden mit Kaliumpermanganat nach [41] oxidiert.
Ausbeute: 3,2g (41% d. Th.)
$C_6H_4NO_2Cl$ (157,6)
Ber.: C 45,70 H 2,55 N 8,88
Gef.: C 45,54 H 2,45 N 8,89
In allen Daten identisch mit 16 aus 5 .

β1 Chromsäureoxidation eines Gemisches aus 4 und 5 : (-)Hygrinsäure (17)

a) Zu 9,6g (0,05 Mol) des Destillates von A I 3 bestehend aus 15% 4 und 85% 5 , in 200ml Wasser wurde eine Chromsäure-Lösung gegeben, die aus 46g Chromtrioxid, 68g konz. Schwefelsäure und 300ml Wasser bereitet worden war. Die Reaktionslösung ließ man 6 Std. unter Rückfluß sieden, reduzierte darauf die überschüssige Chromsäure durch Einleiten von Schwefeldioxid, entfernte den Überschuß des letzteren durch kurzes Kochen und fällte Schwefelsäure und Chromverbindung gemeinsam durch Zugabe heißer Bariumhydroxid-Lösung aus. Dabei mußte die Fällung so ausgeführt werden, daß weder überschüssige Schwefelsäure noch überschüssiges Bariumhydroxid vorlag (pH 7). Die Lösung wurde vom Niederschlag abgesaugt.

41) Organicum, VEB, Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin 1967 333

b) Das klare Filtrat engte man auf etwa 20ml ein, kochte 5 Min. mit einigen Spatelspitzen Kupfercarbonat, filtrierte die überschüssige anorganische Substanz ab, dampfte die tiefblaue Lösung i. Vak. zur Trockne ein und extrahierte den Rückstand mit Chloroform. Die Chloroform-Lösung wurde etwas konzentriert und vorsichtig mit Aether angefällt, wobei das Kupfersalz in blauen Nadeln auskristallisierte.

c) Zur Gewinnung der (-)Hygrinsäure mußte das Kupfersalz in wenig Wasser gelöst, erwärmt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt werden. Die vom Kupfersulfid befreite Lösung wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und zur Reinigung umkristallisiert.
Farblose Nadeln (Monohydrat), leicht löslich in Wasser und Aethanol, wenig löslich in Aceton, schwer löslich in Aether.
Schmp. 115°C (Aceton); Lit. [2)18)20)] 116°C; 114-115°C; 116°C
Ausbeute: 2,9g (39% d. Th.)
IR-Spektrum (KBr):
ν-OH (Monohydrat) = 3430cm^{-1}
ν-CO-O$^-$ = 1610cm^{-1}
Wird das Spektrum nicht unmittelbar nach dem Pressen der KBr-Pille aufgenommen, sondern einige Zeit später, (2 Std.) so tritt eine intensivere Aufspaltung der Banden auf.
Rf = 0,37 (Fließm. VII)
$[\alpha]_D^{20}$ = -80,1° c = 1,02 (Wasser); Lit. [2) 18) 20)] -80,12°;-77,2°;-81°

Kupfersalz der (-)Hygrinsäure (17)
Zur Darstellung löste man 1g Hygrinsäure in 20ml Wasser und behandelte die Lösung analog A II b 1b Umkristallisation aus Aceton. Blaue Nadeln, löslich in Wasser, Chloroform und Aethanol, schwer löslich in Aether.

$Cu(C_6H_{10}NO_2)_2$ (319,8)
Ber.: C 45,04 H 6,30 N 8,76
Gef.: C 44,75 H 6,11 N 8,75
IR-Spektrum ($CHCl_3$):
ν-CO-$\underline{O}^-$ = 1650cm^{-1}

2. Chromsäureoxidation von jeweils reinem 4 und 5 zur papier- und gaschromatographischen Untersuchung

Jeweils 1,9g (0,01 Mol) reines 4 und 5 wurden analog A III β 1a mit je 1/5 der angegebenen Menge Oxidationsgemisches umgesetzt. Die vom Bariumsulfat und Chrom(III)-hydroxid abgesaugten klaren Filtrate wurden eingedampft und mit Hilfe authentischer Substanz papierchromatographisch untersucht.
Die beiden trockenen Rückstände der Filtrate (s.o.) wurden analog A III β 4 mit jeweils 100ml Methanol zur Bildung des Methylesters umgesetzt.
Die Reaktionsprodukte wurden mit Hilfe authentischer Substanzen gaschromatographisch untersucht.
Die papier- und gaschromatographische Untersuchung ergab, daß sowohl 4 als auch 5 durch Oxidation mit Chromsäure unter den angegebenen Bedingungen die (-)Hygrinsäure (17) lieferten.

3. Darstellung der (-)Hygrinsäure (17)

Zu einer Lösung von 2,3g (0,02 Mol) (-)Prolin in 65ml Methanol gab man 20ml 35proz. Formaldehydlösung hinzu und kochte 30 Min. unter Rückfluß und Rühren. Nach dem Abkühlen wurden in kleinen Anteilen unter kräftigem Rühren insgesamt 2,7g Natriumborhydrid hinzugefügt, noch 1 Std. weiter gerührt und die Reaktionslösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 20ml Wasser gelöst, filtriert und zur Isolierung der Hygrinsäure über das Kupfersalz analog A III β 1b aufgearbeitet.

Ausbeute: 1,2g (41% d.Th)

$C_6H_{11}NO_2 \cdot H_2O$ (147,2)

Ber.: C 48,95 H 8,90 N 9,51

Gef.: C 49,01 H 8,84 N 9,75

In allen Daten identisch mit 17 aus 4 und 5 .

4. Darstellung des Methylesters von 17 zur gaschromatographischen Untersuchung

0,74g (0,005 Mol) 17 wurden in 25ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem absol. Methanol 6 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen dampfte man die Reaktionslösung i. Vak. ein, löste den Rückstand in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, schüttelte mit Chloroform aus, trocknete über Natriumsulfat und engte die Chloroform-Lösung auf 20ml ein. Diese Lösung wurde für die gaschromatographische Untersuchung eingesetzt.

B I

1. Darstellung von 1-[2-Phenylaethyl]-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridiniumbromid-hydrobromid (19)

81,1g (0,5 Mol) (-)Nicotin und 84,3g einer 48proz. wäßrigen Bromwasserstoff-Lösung wurden in 300ml n-Butanol unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Zur siedenden Lösung gab man in kleinen Anteilen 200g 2-Phenylaethylbromid hinzu und kochte 5 Std. weiter unter Rückfluß. Die Lösung wurde nach dem Anfällen mit Aether über Nacht kalt gestellt, wobei sich ein Kristallisat bildete, welches abgesaugt und zur weiteren Reinigung umkristallisiert werden mußte. Leicht löslich in Methanol, wenig löslich in Aethanol und Chloroform, schwer löslich in Aether.
Schmp. 229-230°C (Aethanol)
Ausbeute: 191g (45% d. Th.)
$[C_{18}H_{23}N_2]Br \cdot HBr$ (428,2)

Ber.: C 50,50 H 5,64 N 6,54 Br 37,13
Gef.: C 50,35 H 5,71 N 6,44 Br 36,94

2. Hexacyanoferrat(III)-Oxidation von 19 : (-)1-[2-Phenylaethyl]-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) (20) und (+)1-[2-Phenylaethyl]-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (21)

42,8g (0,1 Mol) 19 wurden in 40ml Wasser gelöst, gekühlt und unter kräftigem Rühren mit je einer Lösung von 33g (0,1 Mol) Kaliumhexacyanoferrat(III) in 75ml Wasser und 23g Natriumhydroxid in 50ml Wasser in kleinen Anteilen versetzt, so daß die Temperatur während der Zugabe nicht über +5°C anstieg. Nach Hinzufügen von weiteren 33g (0,1 Mol) Kaliumhexacyanoferrat(III) in 75ml Wasser unter den gleichen Bedingungen wurde noch 1 Std. unter Kühlung weiter gerührt und die Reaktion durch dreistündiges Rühren bei Raumtemperatur vervollständigt. Anschließend perforierte man die Lösung mit Methylenchlorid, trocknete

die organische Phase über Kaliumcarbonat und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. ab.
Der Rückstand bestand aus einer gelben, viskosen Flüssigkeit.

3. Abtrennung des Nicotins von 20 und 21

Das Oxidationsprodukt (17,6g) von 2 unterwarf man einer fraktionierten Destillation im Kugelrohr.
Die bei 1,5 Torr bis 85°C erhaltenen Fraktionen, hauptsächlich aus Nicotin, 2-Phenylaethylalkohol und 2-Phenylaethylbromid bestehend, wurden verworfen.
Die bei 1,5 Torr zwischen 85° und 198°C gewonnenen Fraktionen mußten zur Entfernung des restlichen Nicotins einer Wasserdampfdestillation unterworfen , der verbliebene Rückstand mit Natriumcarbonat gesättigt, mit Methylenchlorid 48 Std. perforiert, die organische Phase über Kaliumcarbonat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand bei 1,5 Torr im Kugelrohr destilliert werden.
Farblose, viskose Flüssigkeit.
Sdp. $_{1,5}$ 191-198°C (ziehend)
Ausbeute: 8,2g (29% d. Th.)

4. Trennung von 20 und 21 :

8,2g Destillat von 3 bestehend aus 20 und 21 wurden in 50ml Methanol gelöst, unter guter Kühlung tropfenweise mit 70proz. wäßriger Perchlorsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt und über Nacht kaltgestellt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.
Das Filtrat fällte man mit Aether an und stellte wiederum über Nacht kalt, wobei ein Perchlorat erhalten wurde, das durch Umkristallisation aus Isopropanol gereinigt werden konnte.

Zur Freisetzung der Base wurde das Perchlorat in Wasser gelöst, mit Natriumcarbonat gesättigt, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand der eingedampften Methylenchloridlösung bei 1,5 Torr im Kugelrohr destilliert. Das Destillat bestand aus reinem 20 .
Das aus Methanol (s.o.) umkristallisierte Perchlorat wurde zur Freisetzung der Base analog behandelt. Das Destillat der eingedampften Methylenchloridlösung bestand aus reinem 21 .

(-)1-[2-Phenylaethyl]-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2)(20)
Farblose, an der Luft unbeständige, viskose Flüssigkeit, leicht löslich in Aethanol und Chloroform, löslich in Petrolaether, wenig löslich in Wasser.
Sdp. $_{1,5}$ 191°C
IR-Spektrum ($CHCl_3$):
ν-CO-N< = 1650cm^{-1}
ν-C=C- (arom.) = 1555cm^{-1}, 1580cm^{-1}, 1595cm^{-1}
$[\alpha]_D^{20} = -139,0°$
c= 1 (Methanol)
Rf = 0,60 (Fließm. IV)
UV-Spektrum (Methanol):
λ_{max}: 231nm (Schulter) (log ε 3,60); 307nm (log ε 3,63)

Perchlorat von (-)1-[2-Phenylaethyl]-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) (20)
Darstellung: Analog A I 5
Leicht löslich in Methylenchlorid und Methanol, unlöslich in Aether.
Schmp. 147-148°C (Isopropanol)
$[C_{18}H_{23}N_2O]ClO_4$ (382,8)

Ber.: C 56,50 H 6,06 N 7,32
Gef.: C 56,44 H 6,22 N 7,12
IR-Spektrum (KBr):
ν-CO-N< = 1650cm^{-1}
ν-C=C- (arom) = 1545cm^{-1}
= 1565cm^{-1}

(+)1-[2-Phenylaethyl]-5-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (21)

Farblose Kristalle, leicht löslich in Aethanol und Chloroform, wenig löslich in Wasser.
Schmp. 78-79°C (Petrolaether 50-70°)
IR-Spektrum ($CHCl_3$):
ν-CO-N< = 1665cm^{-1}
ν-C=C- (arom) = 1540cm^{-1}
= 1590cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20} = +1,4^\circ$ c = 1 (Methanol)

Rf = 0,45 (Fließm. IV)
UV-Spektrum (Methanol):
λ_{max}: 233nm (log ε 3,84); 307nm (log ε 3,54)

Perchlorat von (+)1-[2-Phenylaethyl]-5-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (21)

Darstellung: Analog A I 5
Schwer löslich in Aethanol, unlöslich in Methylenchlorid und Aether.
Schmp. 250-251°C (Methanol)
$[C_{18}H_{23}N_2O]ClO_4$ (382,8)
Ber.: C 56,50 H 6,06 N 7,32
Gef.: C 56,49 H 5,98 N 7,31
IR-Spektrum (KBr):
ν-CO-N< = 1655cm^{-1}
ν-C=C- (arom) = 1540cm^{-1}
= 1585cm^{-1}

1. Darstellung von 1-[2-Phenylaethyl]-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) (20a)

a) 33,5g (0,2 Mol) 7 und 38,2g einer 67proz. wäßrigen Jodwasserstoff-Lösung wurden in 200ml n-Butanol unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Zur siedenden Lösung gab man 100g 2-Phenylaethyljodid in kleinen Anteilen hinzu und kochte 8 Std. weiter. Nach dem Abkühlen wurde Aether bis zur Trübung hinzugegeben, über Nacht kaltgestellt, die überstehende Lösung abgegossen und der Rückstand zweimal aus Aethanol/Aether umkristallisiert.

b) Das Kristallisat (52g) von a) wurde mit 28g Kaliumhydroxid in 200ml Wasser 48 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Kaliumcarbonat gesättigt und mit Aether mehrmals ausgeschüttelt. Das nach dem Eindampfen verbliebene Öl löste man in 500ml Wasser und unterwarf es zur Entfernung des Ausgangsproduktes 7 einer 8 - std. Wasserdampfdestillation. Der Rückstand wurde mit Natriumcarbonat gesättigt, mit Aether mehrmals ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Das zurückgebliebene ölige Produkt nahm man in Wasser auf, gab tropfenweise unter guter Kühlung 70proz. wäßrige Perchlorsäure bis zur schwach sauren Reaktion hinzu, schüttelte mit Methylenchlorid mehrmals aus, engte die vereinigten Extrakte bis zur schwachen Trübung ein, setzte Aethanol bis zur Auflösung der Trübung zu und fällte mit Aether an. Das auf diese Weise erhaltene Perchlorat wurde aus Aethanol/Aether umkristallisiert.
Zur Freisetzung der Base wurde das Perchlorat in Wasser gelöst, mit Natriumcarbonat gesättigt, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rück-

stand bei 1,5 Torr im Kugelrohr destilliert.
Ausbeute: 6,2g (11% d. Th.) bezogen auf 0,2 Mol 7
$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ c= 1 (Methanol)
Im allen anderen Daten identisch mit 20 .

Perchlorat von 1-[2-Phenylaethyl]-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) (20a)
Darstellung: Analog A I 5
Schmp. 112°C (Aethanol/Aether)
IR-Spektrum (KBr):
Die Banden unterscheiden sich von denen des Perchlorats von 20 durch unterschiedliche Intensität (besondes im Fingerprint-Bereich) bei gleicher Konzentration der Substanz.

2. Darstellung von 1-[2-Phenylaethyl]-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (21a)

a) 35,8g (0,2 Mol) 8 und 38,2g einer 67proz. wäßrigen Jodwasserstoff-Lösung wurden in 200ml n-Butanol unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Zur siedenden Lösung gab man 100g 2-Phenylaethyljodid in kleinen Anteilen hinzu und kochte 6 Std. weiter. Nach dem Abkühlen wurde Aether bis zur Trübung hinzugegeben, über Nacht kaltgestellt, das ausgefallene Produkt vom Lösungsmittel abgetrennt und zweimal aus Methanol umkristallisiert.

b) Das Kristallisat (59g) von a wurde mit 28g Kaliumhydroxid in 200ml Wasser 24 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Kaliumcarbonat gesättigt, mit Aether ausgeschüttelt und nach Trocknung über Natriumsulfat das Lösungsmittel abdestilliert.
Die Aufarbeitung aus dem Rückstand erfolgte über das Perchlorat.

Zur Freisetzung der Base mußte das Perchlorat unter Erwärmen in Wasser gelöst, mit Natriumcarbonat gesättigt, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert werden.
Ausbeute: 8,9g (17,3% d. Th.) bezogen auf 0,2 Mol 8
$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ c= 1 (Methanol)
In allen anderen Daten identisch mit 21 .

Perchlorat von 1-[2-Phenylaethyl]-3-[1-methyl-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (21a)
Darstellung: Analog A I 5
Schmp. 236-237°C (Methanol)
In allen anderen Daten identisch mit dem Perchlorat von 21 .

C I

1. Darstellung von (-)Cotinin (24) aus (-)Nicotin 1

Die Darstellung erfolgte nach [34], wobei für die Bereitung des Perbromids abweichend von der dort angegebenen Vorschrift zu einem Ansatz von 100g (-)Nicotin in 300ml Eisessig noch 80ml Wasser hinzugefügt werden mußten.

Farblose viskose Flüssigkeit, leicht löslich in Wasser, Chloroform, Aethanol und Aceton.

Sdp. $_{8,0}$ 177°C ; Lit.[5] Sdp. $_{6,0}$ 210-211°C;[34] $_{150}$ 250°C; $_{760}$ 330°C

IR-Spektrum ($CHCl_3$):

ν-CO-N< = 1680cm^{-1}
ν-C=C- (arom) = 1580cm^{-1}
= 1595cm^{-1}

Rf = 0,47 (Fließm. VI)

$[\alpha]_D^{20}$ = -12,8° c= 1 (Wasser)

Perchlorat von (-)Cotinin (24)

Darstellung: Analog A I 5

Schmp. 216-217°C (Aethanol)

$[C_{10}H_{13}N_2O]ClO_4$ (276,7)

Ber.: C 43,42 H 4,74 N 10,13
Gef.: C 43,21 H 4,61 N 10,21

IR-Spektrum (KBr):

ν-CO-N< = 1640cm^{-1}
ν-C=C- (arom) = 1500cm^{-1}
= 1575cm^{-1}

2. Darstellung von 1-Methyl-3-[1-methyl-5-oxo-pyrrolidyl-(2)]-pyridiniumjodid (25)

17,6g (0,1 Mol) (-)Cotinin (24) wurden mit 70g Methyljodid in 150ml Aethanol 5 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit Aether angefällt und über Nacht kaltgestellt, wobei ein kristallines Produkt ausfiel, das vom Lösungsmittel befreit und anschließend umkristallisiert werden mußte.

Schwach gelbe Kristalle, löslich in Aethanol, schwer löslich in Aether und Chloroform.

Schmp. 154°C (Isopropanol)

Ausbeute: 28,2g (89% d. Th.)

$[C_{11}H_{15}N_2O]J$ (318,2)

Ber.: C 41,50 H 4,75 N 8,81

Gef.: C 41,90 H 4,75 N 8,80

IR-Spektrum (KBr):

ν-CO-N< = 1690cm^{-1}

ν-C=C- (arom.) = 1500cm^{-1}

= 1590cm^{-1}

3. Hexacyanoferrat(III)-Oxidation von 23: (-)1-Methyl-3-[1-methyl-5-oxo-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) (26) und (+)1-Methyl-3-[1-methyl-5-oxo-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (27)

15,9g (0,05 Mol) 23 wurden in 15ml Wasser gelöst, gekühlt und analog A I 2 mit 33g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 75ml Wasser und 9,5g Natriumhydroxid in 20ml Wasser oxidiert. Anschließend perforierte man die Reaktionslösung 24 Std. mit Methylenchlorid, trocknete die organische Phase über Kaliumcarbonat und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand bestand aus einem gelblichen Sirup, der nach Trocknung allmählich kristallisierte.

Ausbeute: 8,6g (83% d. Th.)

4. Säulenchromatographische Trennung von 26 und 27

2g eines Gemisches von 3 , bestehend aus 26 und 27 wurden in 4ml Chloroform aufgenommen und auf eine Säule (Länge 1m; Durchmesser 3,5cm) von 375g Kieselgel 60 für die Säulenchromatographie 0,063 bis 0,2 (70-230mesh ASTM) (Merck) aufgebracht, die mit Chloroform befeuchtet war. Die Elution erfolgte zunächst mit 500ml reinem Chloroform, dann mit je 1l Chloroform: Aceton (90 : 10) und (80 : 20),ohne daß Substanz erhalten wurde. Die ersten mit Chloroform : Aceton (70 : 30) gewonnenen Fraktionen enthielten reines 26; 27 eluierte man anschließend mit reinem Aceton. Die Ablaufgeschwindigkeit betrug bis zu 20 Tropfen/Min. Die Säule wurde vor Licht geschützt.
Die einzelnen Fraktionen wurden dc untersucht, entsprechende vereinigt, das Lösungsmittel abgezogen und die Rückstände getrocknet.

(-)1-Methyl-3-[1-methyl-5-oxo-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(2) (26)

Farblose Kristalle, leicht löslich in Wasser, Aceton, Aethanol und Chloroform, löslich in Essigester, wenig löslich in Aether und Petrolaether.
Schmp. 107°C (Essigester/Cyclohexan)
$C_{11}H_{14}N_2O$ (206,2)

Ber.: C 64,05 H 6,84 N 13,58
Gef.: C 64,06 H 7,13 N 13,64

IR-Spektrum ($CHCl_3$):

ν-CO-N< = 1680cm^{-1}
ν-CO-N= = 1650cm^{-1}
ν-C=C- (arom) = 1560cm^{-1}
= 1595cm^{-1}

Rf = 0,35 (Fließm. VI)

$[\alpha]_D^{20} = -104,2^\circ$ c = 5 (Wasser)

UV-Spektrum (Methanol):

λ_{max}: 232nm ($\log \varepsilon$ 4,31); 305nm ($\log \varepsilon$ 3,92)

(+)1-Methyl-3-[1-methyl-5-oxo-pyrrolidyl-(2)]-pyridon-(6) (27)

Farblose Kristalle, leicht löslich in Wasser, Aceton, Aethanol und Chloroform, löslich in Essigester, schwer löslich in Aether und Petrolaether.

Schmp. 140°C (Essigester)

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (206,2)

Ber.: C 64,05 H 6,84 N 13,58

Gef.: C 64,18 H 6,60 N 13,42

IR-Spektrum ($CHCl_3$):

ν-CO-N< = $1660 cm^{-1}$ (breit)

ν-CO-N= = $1660 cm^{-1}$ (breit)

ν-C=C- (arom) = $1540 cm^{-1}$

= $1610 cm^{-1}$

Rf = 0,22 (Fließm. VI)

$[\alpha]_D^{20} = +31,7^\circ$ c = 5 (Wasser)

UV-Spektrum (Methanol):

λ_{max}: 231nm ($\log \varepsilon$ 3,77); 306nm ($\log \varepsilon$ 3,84)

C II

1. Chromsäureoxidation von jeweils reinem 26 und 27 : 1-Methyl-succinimid (28) und 1-Methyl-pyrrolidon-(2)-carbonsäure-(5) (29)

a) Jeweils 5,2g (0,025 Mol) reines 26 und 27 wurden analog A III β 1a mit jeweils der Hälfte der angegebenen Menge Oxidationsmittel umgesetzt. Die vom Bariumsulfat und Chrom(III)-hydroxid abgesaugten klaren Filtrate wurden auf ca. 30ml eingeengt, mit überschüssigem Natriumhydrogencarbonat versetzt, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vorsichtig i. Vak. abdestilliert. Die beiden Rückstände bestanden aus 1-Methyl-succinimid (28).

b) Die jeweiligen wäßrigen Phasen der Ausschüttelungen von a säuerte man mit Schwefelsäure an, schüttelte mehrmals mit Chloroform aus, trocknete über Natriumsulfat und dampfte die Chloroform-Lösung ein. Die beiden Rückstände wurden zur papier- und gaschromatographischen Untersuchung auf 1-Methyl-pyrrolidon-5-carbonsäure eingesetzt.

1-Methyl-succinimid (28)

Farblose, leicht sublimierbare Kristalle, leicht löslich in Aethanol, Chloroform und Wasser, löslich in Aether und Petrolaether.

Schmp. 67°C (Petrolaether 40-60°); Lit.[42] 71°C

Ausbeute: 0,6g (21% d. Th.) aus 26
0,75g (27% d. Th.) aus 27

$C_5H_7NO_2$ (113,1)

Ber.: C 53,50 H 6,23 N 12,38
Gef.: C 53,42 H 6,34 N 12,34

---

42) E. Cherbulier u. G. Sulzer, Helv. chim. Acta 8 , 567 (1925)

IR-Spektrum (KBr):
ν-CO-N-CO- = 1700cm^{-1}
= 1770cm^{-1} (schwach)

2. Papier- und gaschromatographische Untersuchung der Chromsäureoxidation von 26 und 27

Die beiden trockenen Rückstände von 1b wurden mit Hilfe authentischer Substanz papierchromatographisch untersucht und anschließend zur Bildung des Methylesters der 1-Methyl-pyrrolidon-(2)-carbonsäure-(5) in jeweils 100ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem absol. Methanol 6 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen dampfte man die Reaktionslösungen i. Vak. ein, löste die öligen Produkte in gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösungen, schüttelte mit Chloroform aus, trocknete über Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel ab. Die beiden Rückstände wurden mit Hilfe authentischer Substanz gaschromatographisch untersucht.
Die papier- und gaschromatographische Untersuchung ergab, daß sowohl 26 als auch 27 durch Oxidation mit Chromsäure unter den angegebenen Bedingungen 1-Methyl-pyrrolidon-(2)-carbonsäure-(5) (29) lieferten.

3. Einwirkung von Chrom-Schwefelsäure auf 1-Methyl-pyrrolidon-(2)-carbonsäure-(5) (29): 1-Methyl-succinimid (28)

3,6g (0,025 Mol) 29 wurden analog C II 1a mit der gleichen Menge Oxidationsmittel umgesetzt und wie dort aufgearbeitet.
Ausbeute: 1,1g (40% d. Th.)
In allen Daten identisch mit 28 aus 26 und 27.

4. Einwirkung von Chrom-Schwefelsäure auf 1-Methyl-pyrrolidon(32) : 1-Methyl-succinimid (28)

2,5g (0,025 Mol) 1-Methyl-pyrrolidon wurden analog C II 1a mit der gleichen Menge Oxidationsmittel umgesetzt und wie dort aufgearbeitet.
Ausbeute: 1,5g (55% d. Th.)
In allen Daten identisch mit 28 aus 26 und 27 .

5. Darstellung des Methylesters von 1-Methyl-pyrrolidon-(2)-carbonsäure-(5) (29)

6,5g (0,05 Mol) 5-Oxo-prolin wurden in 150ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem absol. Methanol 6 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen dampfte man die Reaktionslösung i. Vak. ein, löste den Rückstand in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, schüttelte mit Aether aus, trocknete über Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel ab.
Das trockene Reaktionsprodukt (6,7g) wurde mit 1,3g Natriumhydrid in 200ml trockenem Benzol 20 Std. unter Rückfluß und Rühren zum Sieden erhitzt[36]. Hierauf gab man 20g Methyljodid hinzu, kochte 8 Std. unter gleichen Bedingungen weiter, filtrierte die heiße Lösung, wusch den Rückstand mit 50ml trockenem Benzol, vertrieb das Lösungsmittel i. Vak. und destillierte das Reaktionsprodukt bei 3 Torr und 124°C. Das Destillat bestand aus reinem 31 .
Farblose Kristalle, leicht löslich in Benzol, Tetrachlorkohlenstoff und Aether, löslich in Petrolaether.
Schmp. 36°C (Petrolaether 40-60°)
Ausbeute: 4,9g (62% d. Th.) bezogen auf 0,05 Mol 5-Oxo-prolin

$C_7H_{11}NO_3$ (157,2)

Ber.: C 53,42 H 7,04 N 8,91
Gef.: C 53,21 H 7,03 N 9,01

IR-Spektrum ($CHCl_3$):

ν-CO-O-CH_3 = 1745cm^{-1}

ν-CO-N< = 1680cm^{-1}

6. Hydrolyse von 31 : 1-Methyl-pyrrolidon-(2)-carbonsäure-(5) (29)

1g 31 wurden in 50ml 0,5n NaOH gelöst und unter Rühren 3 Std. auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen säuerte man mit verdünnter Schwefelsäure an, perforierte 24 Std. mit Chloroform, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wurde zur weiteren Reinigung umkristallisiert.

Farblose Kristalle, leicht löslich in Wasser, löslich in Aethanol und Aceton, wenig löslich in Chloroform, schwer löslich in Aether.

Schmp. 155°C (Aceton/Cyclohexan)

$C_6H_9NO_3$ (143,1)

Ber.: C 50,33 H 6,29 N 9,78

Gef.: C 50,57 H 6,00 N 9,83

IR-Spektrum (KBr):

ν-CO-N< = 1635cm^{-1}

ν-CO-OH = 1730cm^{-1}

Rf = 0,79 (Fließm. VII)

7. Darstellung von 1-Methyl-succinimid (28)

Ein Gemisch von 9,9g (0,1 Mol) Succinimid und 6g fein gepulverter KOH wurden in 100ml wasserfreiem Aethanol unter Rühren und Rückfluß zum Sieden erhitzt. Zur siedenden Lösung gab man 2 Std. lang tropfenweise 30g Methyljodid hinzu und ließ weitere 2 Std. unter kräftigem Rühren kochen[35]. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung filtriert, das Filtrat eingedampft, der getrocknete Rückstand in Wasser gelöst, mit Natriumcarbonat gesättigt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchloridextrakte mußten über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel vorsichtig i. Vak. abdestilliert und der Rückstand umkristallisiert werden.

Ausbeute: 3,1g (27% d. Th.)

In allen Daten identisch mit der Substanz aus 26 , 27 , 29 und 32

C. III

Reduktion von (-)Cotinin (24):(-)Nicotin (1)

Zu einer Suspension von 0,9g Lithiumaluminiumhydrid in 20ml absol. Aether ließ man unter Rückfluß und Rühren eine Lösung von 3,5g (0,02 Mol) Cotinin in 10ml absol. Aether so zutropfen, daß die Reaktion unter Kontrolle gehalten wurde, und der Aether nur mäßig siedete [37]. Danach kochte man das Reaktionsgemisch noch 1 Std. unter Rühren, gab vorsichtig Eiswasser bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung hinzu, filtrierte vom Aluminiumhydroxidniederschlag ab und entfernte die Aetherphase. Der wäßrige Rückstand wurde noch einige Male mit Aether gewaschen, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Die Aufarbeitung des Rückstandes erfolgte über das Perchlorat.

Ausbeute: 0,52g (32% d. Th.)

$[\alpha]_D^{20} = -113,2^\circ$ c = 1 (Methanol)

In allen Daten identisch mit authentischer Substanz.

Perchlorat von (-)Nicotin (1)

Darstellung: Analog A I 5

Schmp. 206°C (Aethanol)

$[C_{10}H_{16}N_2]2ClO_4$ (363,2)

Ber.: C 33,35 H 4,45 N 7,72

Gef.: C 33,14 H 4,41 N 7,76

D I

1. Darstellung von 3-[1-Acetyl-piperidyl-(2)]-pyridin (34)

32,4g (0,2 Mol) (-)Anabasin (33) und 10g wasserfreies Natriumacetat wurden in 150g Acetanhydrid 2 Std. im siedenden Wasserbad unter Rühren erwärmt. Nach dem Abkühlen filtrierte man vom Natriumacetat ab, gab vorsichtig Methanol im Überschuß hinzu und dampfte i. Vak. zur Trockne ein. Das ölige Produkt mußte in Wasser gelöst, mit Natriumcarbonat gesättigt, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und der Rückstand der eingedampften Methylenchloridlösung bei 7 Torr und 196°C destilliert werden. Die weitere Reinigung erfolgte über das Perchlorat.
Farbloser Sirup, leicht löslich in Aethanol und Chloroform, löslich in Wasser, wenig löslich in Tetrachlorkohlenstoff und Petrolaether.

Ausbeute: 36g (90% d. Th.)

Sdp. $_{7,0}$ 196°C

IR-Spektrum ($CHCl_3$):

ν-CO-N< = 1630cm^{-1}

ν-C=C- (arom) = 1575cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$ = -151,8° c = o,5 (Methanol)

Rf = o,55 (Fließm. I)

Perchlorat von 3-[1-Acetyl-piperidyl-(2)]-pyridin (34)

Darstellung: Analog A I 5

Schmp. 175-176°C (Aethanol/Aether)

$[C_{12}H_{17}N_2O]ClO_4$ (304,7)

Ber.: C 47,32 H 5,63 N 9,20

Gef.: C 47,55 H 5,39 N 9,11

IR-Spektrum (KBr):

ν-CO-N< = 1625cm^{-1}

ν-C=C- (arom) = 1560cm^{-1}

= 1595cm^{-1}

2. Darstellung von 1-Methyl-3-[1-acetyl-piperidyl-(2)]-pyridiniumjodid (35)

20,4g (0,1 Mol) 34 wurden mit 70g Methyljodid in 150ml Aethanol 5 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit Aether angefällt und über Nacht kaltgestellt, wobei ein kristallines Produkt ausfiel, das vom Lösungsmittel befreit und anschließend umkristallisiert werden mußte.
Schwach gelbe Kristalle, leicht löslich in Aethanol, löslich in Chloroform, schwer löslich in Aether.
Schmp. 139°C (Aethanol/Aether)
Ausbeute: 32g (93% d. Th.)
$[C_{13}H_{19}N_2O]J$ (346,2)

Ber.: C 45,10 H 5,54 N 8,10
Gef.: C 45,08 H 5,69 N 7,93

IR-Spektrum (KBr):
ν-CO-N< = 1625cm^{-1}
ν-C=C- (arom) = 1510cm^{-1}
= 1590cm^{-1}

3. Hexacyanoferrat(III)-Oxidation von 35 :
1-Methyl-3-[1-acetyl-piperidyl-(2)]-pyridon-(2) (36)
und 1-Methyl-3-[1-acetyl-piperidyl-(2)]-pyridon-(6) (37)

17,3g (0,05 Mol) 35 wurden in 20ml Wasser gelöst, gekühlt und analog A I 2 mit 33g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 75ml Wasser und 9,5g Natriumhydroxyd in 20ml Wasser oxidiert. Anschließend perforierte man die Reaktionslösung 48 Std. mit Methylenchlorid, trocknete die organische Phase über Kaliumcarbonat und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand bestand aus einer gelben viskosen Flüssigkeit.

4. Säulenchromatographische Trennung von 36 und 37

2g eines Gemisches von 3, bestehend aus 36 und 37 wurden in 4ml Chloroform aufgenommen und auf eine Säule (Länge 1m; Durchmesser 3,5cm) von 375g Kieselgel 60 für die Säulenchromatographie 0,063 bis 0,2 (70-230mesh ASTM) (Merck) aufgebracht, die mit Chloroform befeuchtet war. Die Elution erfolgte zunächst mit 500ml reinem Chloroform, dann mit je 500ml Chloroform : Aceton (90 : 10), (80 : 20) und (70 : 30). Die ersten mit Chloroform : Aceton (60 : 40) gewonnenen Fraktionen enthielten reines 36 ; 37 eluierte man mit reinem Aceton. Die Ablaufgeschwindigkeit betrug bis zu 20 Tropfen/Min. Die Säule mußte vor Licht geschützt werden. Die einzelnen Fraktionen wurden dc untersucht, entsprechende vereinigt, das Lösungsmittel abgezogen und die Rückstände getrocknet.

1-Methyl-3-[1-acetyl-piperidyl-(2)]-pyridon-(2) (36)

Farblose, viskose Flüssigkeit, die bei längerem Aufbewahren nachdunkelt.
Rf = 0,42 (Fließm.I)

1-Methyl-3-[1-acetyl-piperidyl-(2)]-pyridon-(6) (37)

Farblose, viskose Flüssigkeit, die bei längerem Aufbewahren nachdunkelt.
Rf = 0,32 (Fließm. I)

5. Hydolyse von 36 : (-)1-Methyl-3-[piperidyl-(2)]-pyridon-(2) (38)

1g 36 wurde in 50ml 2n NaOH 48 Std. unter Rückfluß gekocht, nach dem Abkühlen mit Natriumcarbonat gesättigt, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand bei 1,5 Torr im Kugelrohr destilliert. Farblose, an der Luft unbeständige, viskose Flüssigkeit, leicht löslich

in Wasser, wenig löslich in Petrolaether (50-70°).
Sdp. $_{5,0}$ 165-168°C
IR-Spektrum ($CHCl_3$):
ν-CO-N= = 1660cm^{-1}
ν-C=C= (arom) = 1560cm^{-1}
= 1590cm^{-1}
Rf = 0,30 (Fließm. I)
$[\alpha]_D^{20}$= -4,10° c = 1 (Methanol)
UV-Spektrum (Methanol):
λ_{max}: 230nm (log ε 3,75); 305nm (log ε 3,80)

Perchlorat von (-)1-Methyl-3-[piperidyl-(2)]-pyridon-(2) (38)
Darstellung: Analog A I 5
Schmp. 185-186°C (Aethanol/Aether)
$[C_{11}H_{17}N_2O]ClO_4$ (292,7)
Ber.: C 45,19 H 5,90 N 9,58
Gef.: C 44,97 H 6,19 N 9,30
IR-Spektrum (KBr):
ν-CO-N= = 1650cm^{-1}
ν-C=C= (arom) = 1565cm^{-1}
= 1580cm^{-1}
= 1600cm^{-1}

6. Hydrolyse von 37 :(-)1-Methyl-3-[piperidyl-(2)]-pyridon-(6) (39)
Analog D I 5 aus 37
Farblose, bei längerem Aufbewahren unbeständige Kristalle, leicht löslich in Aethanol und Aether, löslich in Wasser, schwer löslich in Petrolaether (50-70°).
Schmp. 98-99°C (Aether/Petrolaether 50-70°)
IR-Spektrum ($CHCl_3$):
ν-CO-N= = 1667cm^{-1}
ν-C=C= (arom) = 1540cm^{-1}
= 1600cm^{-1}

Rf = 0,23 (Fließm. I)

$[\alpha]_D^{20} = -22,5^\circ$ c = 1 (Methanol)

UV-Spektrum (Methanol):

λ_{max}: 232nm (log ε 4,11); 305nm (log ε 3,81)

Perchlorat von (-)1-Methyl-3-[piperidyl-(2)]-pyridon-(6) (39)

Darstellung: Analog A I 5

Schmp. 278-280°C (Methanol)

$[C_{11}H_{17}N_2O]ClO_4$ (292,7)

Ber.: C 45,19 H 5,90 N 9,58

Gef.: C 45,21 H 5,87 N 9,68

IR-Spektrum (KBr):

ν-CO-N= = 1660cm^{-1}

ν-C=C= (arom) = 1545cm^{-1}

= 1590cm^{-1}

D II

1. Chromsäureoxidation von jeweils reinem 38 und 39 : Pipecolinsäure (40)

Jeweils 1,9g reines 38 und 39 wurden analog A III β 1a mit jeweils 1/5 der angegebenen Menge Oxidationsmittel umgesetzt. Die vom Bariumsulfat und Chrom-III-hydroxid abgesaugten klaren Filtrate wurden zur Trockne eingedampft und die beiden Rückstände zur papier- und gaschromatographischen Untersuchung auf Pipecolinsäure eingesetzt.
Pipecolinsäure Rf = 0,31 (Fließm. VII)

2. Gaschromatographische Untersuchung der Chromsäureoxidation von 38 und 39

Die beiden trockenen Rückstände von 1 wurden zur Bildung des Methylesters der Pipecolinsäure in jeweils 50ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem absol. Methanol 6 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen dampfte man die Reaktionslösungen i. Vak. ein, löste die Rückstände in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, schüttelte mit Chloroform aus, trocknete über Natriumsulfat und engte die Chloroform-Lösung auf 20ml ein. Die beiden Lösungen wurden mit Hilfe authentischer Substanzen gaschromatographisch untersucht.

Die gaschromatographische Untersuchung ergab, daß sowohl 38 als auch 39 durch Oxidation mit Chromsäure unter den angegebenen Bedingungen Pipecolinsäure lieferten.

LITERATURVERZEICHNIS

1) C. Huber, Liebigs Ann. Chem. 141, 271 (1867)
2) P. Karrer u. R. Widmer, Helv. chim. Acta 8, 364 (1925)
3) P. Karrer u. T. Takahashi, Helv. chim. Acta 9, 458 (1926)
4) H. Weber, Dissertation Tübingen 1969
5) W.G. Frankenberg u. A.A. Vaitekunas, J. Amer. chem. Soc. 79, 149 (1957)
6) G. Menschikoff, A. Grigorowitsch u. A. Orechoff, Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 1398 (1934)
7) A. Pictet u. P. Genequand, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 2122 (1897)
8) W. Schneider u. B. Müller, Chem. Ber. 93, 1579 (1960)
9) T. Tatsuno, Nippon Daigaku Yakugaku Kenkyu Hôkoku 1, 70 (1957)
10) R.A. Abramovitch u. A.R. Vinutha, J. chem. Soc. (B) 1971, 131
11) F. Bohlmann, N. Ottawa u. R. Keller. Liebigs Ann. Chem. 587, 162 (1954)
12) L.P. Kuhn, J. Amer. chem. Soc. 74, 2492 (1952)
13) W.C. Gordy u. S.C. Stanford, J. Chem. Phys. 8, 170 (1940)
14) P.J. Krueger u. H.D. Mettee, Can. J. Chem. 43, 2970 (1965)
15) A.E. Tschitschibabin u. A.W. Kirssanow, Ber. dtsch. Ges. 57, 1163 (1924)
16) R.E. Benson u. T.C. Cairns, J. Amer. chem. Soc. 70, 2117 (1948)
17) A.E. Tschitschibabin, R.A. Konowalowa u. A.A. Konowalowa, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 814 (1921)
18) R. Marušić (Univ. Zagreb, Yugoslavia), Croat. chem. Acta 31, 157 (1959)
19) B.L. Sondengam, J. Hentchoya u. G. Charles, Tetrahedron (London) 1973, 261
20) A. Stoll, J. Rutschmann u. W. Schlientz, Helv. chim. Acta 33 375 (1950)

21) S. Sugasawa u. T. Tatsuno, J. pharmac. Soc. Japan 72, 248 (1952)
22) S. Sugasawa, K. Sakurai u. T. Okayama, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 538 (1941)
23) T. Tatsuno, Pharm. Bull. Japan 2, 140 (1954)
24) F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 624 (1953)
25) A.J. Birch, J. chem. Soc. 1944, 314
26) F. Kröhnke u. J. Vogt, Liebigs Ann. Chem. 589, 52 (1954)
27) DBP 953170 (1953) Dr. A. Kossel, Chemische Erzeugnisse, Erf. K. Menzel; C.A.
28) A.A. Vlček, Chem. Listy 47, 1669 (1953)
29) D.C. Crichton, J. chem. Soc. 91, 1793 (1907)
30) V. Meyer u. M. Lecco, Liebigs Ann. Chem. 180, 184 (1876)
31) A.W. Hofmann, Liebigs Ann. Chem. 78, 253 (1851)
32) A.W. Hofmann, Liebigs Ann. Chem. 79, 11 (1851)
33) A. Feer u. W. Königs, Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 2393 (1885)
34) A. Pinner, Arch. Pharmaz. 231, 378 (1893)
35) D.J. Cook, R.E. Bowen, P. Sorter u. E. Daniels, J. org. Chemistry 26, 4949 (1961)
36) W.S. Fones, J. org. Chemistry 14, 1099 (1949)
37) Organicum, VEB, Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin 1967 481
38) H. Thies u. F.W. Reuther, Naturwissenschaften 41, 230 (1954)
39) A.E. Tschitschibabin u. C.A. Buholz, J. Russ. phys.-chem. Soc. 50, 548 (1920)
40) H. v. Pechmann u. W. Welsh, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 2384 (1884)
41) Organicum, VEB, Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin 1967 333
42) E. Cherbulier u. G. Sulzer, Helv. chim. Acta 8, 567 (1925)

LEBENSLAUF

Am 1. Juni 1940 wurde ich als ältester Sohn des Bauingenieurs Karl Sieker und seiner Ehefrau Helene geb. Sack in Berlin geboren.
Im Anschluß an die hiesige Grundschule besuchte ich das Rheingau-Gymnasium in Berlin-Friedenau, wo ich im Frühjahr 1961 die Reifeprüfung ablegte.
Von 1961 bis 1963 war ich Apothekerpraktikant in Berlin und Holzminden bei Herrn Apotheker W. Füllgraf. Im Herbst 1963 bestand ich vor dem Prüfungsausschuß in Hildesheim die Pharmazeutische Vorprüfung. Von 1963 bis 1966 war ich als Vorexaminierter Apothekeranwärter in Holzminden und Berlin tätig.
Im Sommersemester 1966 begann ich an der Technischen Universität Berlin mit dem Studium der Pharmazie, das ich ab Sommersemester 1967 an der Freien Universität Berlin fortsetzte. Hier bestand ich im Frühjahr 1969 die Pharmazeutische Staatsprüfung.
Im Oktober 1969 begann ich am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Möhrle mit der vorliegenden Dissertation. Seitdem bin ich an diesem Institut als Wissenschaftlicher Assistent tätig.